

**MALIGNE ENDOKRIN AKTIVE TUMOREN  
DES GASTROINTESTINALTRAKTES**

**MAGDALENA MIEHLE**

**1986**

*Ass  
München*



AUS DER II.MEDIZINISCHEN KLINIK  
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN  
IM KLINIKUM GROSSHADERN  
Direktor: Prof. Dr. G. Paumgartner

MALIGNE ENDOKRIN AKTIVE TUMOREN  
DES GASTROINTESTINALTRAKTES

Inaugural-Dissertation  
Zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin  
an der Ludwig Maximilian-Universität zu München

vorgelegt von  
Magdalena Miehle  
aus  
München  
1986

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter:

Priv. Doz. Dr. K. Mann

Mitberichterstatter:

Prof. Dr. G. Paumgartner

Dekan:

Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung:

29. 4. 1986

1. Die geographische Lage des Untersuchungsgebietes  
 1.1. Die geographische Lage des Untersuchungsgebietes  
 1.2. Die geographische Lage des Untersuchungsgebietes  
 1.3. Die geographische Lage des Untersuchungsgebietes  
 1.4. Die geographische Lage des Untersuchungsgebietes  
 1.5. Die geographische Lage des Untersuchungsgebietes

2. Die geographische Lage des Untersuchungsgebietes  
 2.1. Die geographische Lage des Untersuchungsgebietes  
 2.2. Die geographische Lage des Untersuchungsgebietes  
 2.3. Die geographische Lage des Untersuchungsgebietes  
 2.4. Die geographische Lage des Untersuchungsgebietes

3. Die geographische Lage des Untersuchungsgebietes  
 3.1. Die geographische Lage des Untersuchungsgebietes  
 3.2. Die geographische Lage des Untersuchungsgebietes

4. Die geographische Lage des Untersuchungsgebietes

4.1. Die geographische Lage des Untersuchungsgebietes  
 4.2. Die geographische Lage des Untersuchungsgebietes  
 4.3. Die geographische Lage des Untersuchungsgebietes  
 4.4. Die geographische Lage des Untersuchungsgebietes  
 4.5. Die geographische Lage des Untersuchungsgebietes  
 4.6. Die geographische Lage des Untersuchungsgebietes

4.7. Die geographische Lage des Untersuchungsgebietes  
 4.8. Die geographische Lage des Untersuchungsgebietes  
 4.9. Die geographische Lage des Untersuchungsgebietes  
 4.10. Die geographische Lage des Untersuchungsgebietes

4.11. Die geographische Lage des Untersuchungsgebietes  
 4.12. Die geographische Lage des Untersuchungsgebietes  
 4.13. Die geographische Lage des Untersuchungsgebietes  
 4.14. Die geographische Lage des Untersuchungsgebietes  
 4.15. Die geographische Lage des Untersuchungsgebietes  
 4.16. Die geographische Lage des Untersuchungsgebietes  
 4.17. Die geographische Lage des Untersuchungsgebietes  
 4.18. Die geographische Lage des Untersuchungsgebietes  
 4.19. Die geographische Lage des Untersuchungsgebietes  
 4.20. Die geographische Lage des Untersuchungsgebietes

Mein besonderer Dank gilt  
 Herrn Priv. Doz. Dr. K. Mann  
 für die freundliche Überlassung  
 des Themas und die lebenswürdige  
 Unterstützung bei der Ausarbeitung.



### A. ENDOKRINES SYSTEM DES GASTROINTESTINALTRAKTES

|   |                                                                |    |
|---|----------------------------------------------------------------|----|
| 1 | Ultrastruktur endokriner Zellen                                | 1  |
| 2 | Zelltypen des Gastrointestinaltraktes                          | 6  |
| 3 | Morphologie und Sekretionsprodukte der endokrin aktiven Zellen | 7  |
| 4 | Die entero-insuläre Achse (Extra-insuläre Zellen)              | 11 |
| 5 | Das Apud-Konzept                                               | 12 |
| 6 | Klassifikation von Apud-Tumoren                                | 17 |

### B. MALIGNEN ENDOKRIN AKTIVE TUMOREN DES GASTROINTESTINALTRAKTES

|   |                                                                                |    |
|---|--------------------------------------------------------------------------------|----|
| - | Klassifikation der endokrinen Tumoren des gastro-entero-pankreatischen Systems | 19 |
| - | Problematik der Klassifizierung                                                | 25 |

|           |                                                                            |    |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------|----|
| 1         | MALIGNEN ENDOKRINE PANKREASTUMOREN (EPT)                                   | 27 |
| 1.0       | Pathogenetische Formen endokriner Pankreastumoren                          | 27 |
| 1.1       | DAS INSULINOM (HYPOGLYCAMIE-SYNDROM)                                       | 28 |
| 1.1.1     | Häufigkeit                                                                 | 28 |
| 1.1.2     | Ätiologie                                                                  | 28 |
| 1.1.3     | Pathologische Anatomie                                                     | 30 |
| 1.1.3.1   | Makroskopisch                                                              | 30 |
| 1.1.3.2   | Mikroskopisch                                                              | 30 |
| 1.1.4     | Stadieneinteilung                                                          | 31 |
| 1.1.5     | Biochemie des Insulins                                                     | 32 |
| 1.1.6     | Pathophysiologie und klinische Symptomatik                                 | 33 |
| 1.1.7     | Diagnose                                                                   | 36 |
| 1.1.7.1   | Labortests                                                                 | 38 |
| 1.1.7.1.1 | Bestimmung der Nüchternblutzuckerwerte - Hungerversuch                     | 38 |
| 1.1.7.1.2 | Bestimmung der Nüchternwerte von immunreaktivem Insulin (IRI)              | 38 |
| 1.1.7.1.3 | Verhältnis der Nüchternwerte von immunreaktivem Insulin zu Glucose (IRI/G) | 39 |
| 1.1.7.1.4 | Basales Proinsulin                                                         | 40 |
| 1.1.7.1.5 | Suppressionstests                                                          | 41 |
| 1.1.7.1.6 | Provokationstests                                                          | 43 |
| 1.1.7.2   | Malignitätstests - Tumor Markers                                           | 45 |
| 1.1.7.2.1 | Neuron-spezifische Enolase (NSE)                                           | 45 |
| 1.1.7.2.2 | Pankreatisches Polypeptid (PP)                                             | 46 |
| 1.1.7.2.3 | Human Choriongonadotropin (HCG)                                            | 50 |

- 1.1.7.3 Lokalisationsdiagnose von Insulinomen
  - 1.1.7.3.1 Arteriographie des Pankreas
  - 1.1.7.3.2 Portal- und Milzvenenkatheterisierung mit Blut-  
entnahme zur Hormonbestimmung
  - 1.1.7.3.3 Leberszintigraphie
- 1.1.8 Differentialdiagnose
- 1.1.9 Therapie
  - 1.1.9.1 Therapiestrategie
  - 1.1.9.2 Chirurgische Therapie
  - 1.1.9.3 Strahlentherapie
  - 1.1.9.4 Medikamentöse Therapie
    - 1.1.9.4.1 Diät
    - 1.1.9.4.2 Antihormonelle Therapie
      - 1.1.9.4.2.1 Diazoxid
      - 1.1.9.4.2.2 Glucocorticoide
      - 1.1.9.4.2.3 Somatostatin und Analoga
    - 1.1.9.4.3 Chemotherapie
      - 1.1.9.4.3.1 Indikation zur Chemotherapie
      - 1.1.9.4.3.2 Streptozotocin
      - 1.1.9.4.3.3 Induktionsschemata
      - 1.1.9.4.3.4 Erhaltungstherapie/Konsolidierungstherapie
      - 1.1.9.4.3.5 Rezidivtherapie
      - 1.1.9.4.3.6 Maßnahmen zur Therapiekontrolle und Überwachung  
der Toxizität
  - 1.1.9.5 Weitere therapeutische Maßnahmen
- 1.1.10 Verlauf und Prognose
- 1.2 DAS GASTRINOM (ZOLLINGER-ELLISON-SYNDROM)
  - 1.2.1 Häufigkeit
  - 1.2.2 Pathologische Anatomie
  - 1.2.3 Stadieneinteilung
  - 1.2.4 Biochemie und Physiologie des Gastrins
  - 1.2.5 Pathophysiologie des Gastrins
  - 1.2.6 Klinische Symptomatik
  - 1.2.7 Diagnose
    - 1.2.7.1 Radiologische Befunde
    - 1.2.7.2 Labordiagnostik
      - 1.2.7.2.1 Säuresekretionsmessung
      - 1.2.7.2.2 Gastrinmessung
      - 1.2.7.2.3 Stimulationstests
        - 1.2.7.2.3.1 Sekretintest
        - 1.2.7.2.3.2 Calcium-Infusionstest
        - 1.2.7.2.3.3 Test-Mahlzeit
        - 1.2.7.2.3.4 Stimulationstests im Vergleich

|             |                                                    |     |
|-------------|----------------------------------------------------|-----|
| 1.2.7.3     | Lokalisationsdiagnostik                            | 92  |
| 1.2.7.3.1   | Präoperative Diagnostik                            | 92  |
| 1.2.7.3.2   | Intraoperative Diagnostik                          | 93  |
| 1.2.8       | Differentialdiagnose                               | 94  |
| 1.2.9       | Therapie                                           | 97  |
| 1.2.9.1     | Konservative Therapie                              | 97  |
| 1.2.9.1.1   | Histamin H <sub>2</sub> -Rezeptor Antagonisten     | 97  |
| 1.2.9.1.2   | H <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> -ATPase Blocker     | 97  |
| 1.2.9.2     | Chirurgische Therapie                              | 98  |
| 1.2.9.2.1   | Totale Gastrektomie                                | 98  |
| 1.2.9.2.2   | Tumoresektion (+ Proximale selektive Vagotomie)    | 99  |
| 1.2.9.3     | Chemotherapie                                      | 101 |
| 1.2.9.3.1   | Streptozotocin                                     | 101 |
| 1.2.9.3.2   | Somatostatin und Analoga                           | 101 |
| 1.2.10      | Postoperatives Follow-up                           | 101 |
| 1.2.11      | Verlauf und Prognose                               | 102 |
| 1.3         | DAS GLUCAGONOM (DIABETES-DERMATITIS-SYNDROM)       | 104 |
| 1.3.1       | Häufigkeit                                         | 104 |
| 1.3.2       | Pathologische Anatomie                             | 104 |
| 1.3.3       | Stadieneinteilung                                  | 105 |
| 1.3.4       | Biochemie und Pathophysiologie von Glucagon        | 105 |
| 1.3.5       | Klinische Symptomatik                              | 107 |
| 1.3.6       | Diagnose                                           | 109 |
| 1.3.6.1     | Laborbefunde                                       | 109 |
| 1.3.6.2     | Lokalisationsdiagnose                              | 109 |
| 1.3.7       | Differentialdiagnose                               | 110 |
| 1.3.8       | Therapie                                           | 111 |
| 1.3.8.1     | Chirurgische Therapie                              | 111 |
| 1.3.8.2     | Medikamentöse Therapie                             | 111 |
| 1.3.8.2.1   | Antihormonelle und symptomatische Therapie         | 111 |
| 1.3.8.2.1.1 | Somatostatin und Analoga                           | 111 |
| 1.3.8.2.1.2 | Zink                                               | 111 |
| 1.3.8.2.2   | Chemotherapie                                      | 112 |
| 1.3.8.2.2.1 | Indikation zur Chemotherapie                       | 112 |
| 1.3.8.2.2.2 | Induktionsschema                                   | 112 |
| 1.3.8.2.2.3 | Erhaltungs-/Konsolidierungstherapie                | 112 |
| 1.4         | DAS VIPOM (VERNER-MORRISON-SYNDROM)                | 113 |
| 1.4.1       | Häufigkeit und Pathologie                          | 113 |
| 1.4.2       | Hormonbefunde beim Verner-Morrison-Syndrom         | 114 |
| 1.4.3       | Biochemie des vasoaktiven intestinalen Polypeptids | 115 |
| 1.4.4       | Pathophysiologie und klinische Symptomatik         | 117 |
| 1.4.5       | Pathogenese der Diarrhoe beim WDHA-Syndrom         | 119 |

|           |                                                                      |     |
|-----------|----------------------------------------------------------------------|-----|
| 1.4.6     | Diagnose                                                             | 120 |
| 1.4.6.1   | Labordiagnose                                                        | 120 |
| 1.4.6.1.1 | Plasma                                                               | 120 |
| 1.4.6.1.2 | Stuhl                                                                | 120 |
| 1.4.6.1.3 | Niere                                                                | 122 |
| 1.4.6.1.4 | Mageninhalt                                                          | 122 |
| 1.4.6.1.5 | Exokrine Pankreassekretion                                           | 122 |
| 1.4.6.1.6 | Tumorgewebe                                                          | 122 |
| 1.4.6.2   | Lokalisationsdiagnose                                                | 122 |
| 1.4.7     | Differentialdiagnose                                                 | 123 |
| 1.4.8     | Therapie                                                             | 124 |
| 1.4.8.1   | Chirurgische Therapie                                                | 124 |
| 1.4.8.2   | Symptomatische Therapie                                              | 124 |
| 1.4.8.2.1 | Indomethacin                                                         | 124 |
| 1.4.8.2.2 | Corticosteroide                                                      | 124 |
| 1.4.8.3   | Chemotherapie                                                        | 125 |
| 1.4.8.3.1 | Leukozyten-Interferon                                                | 125 |
| 1.4.9     | Verlauf und Prognose                                                 | 125 |
| 1.5       | DAS PPom                                                             | 126 |
| 1.5.1     | Ätiologie und pathologische Anatomie                                 | 126 |
| 1.5.2     | Biochemie und Pathophysiologie des Pankreatischen Polypeptids        | 127 |
| 1.5.3     | Klinische Symptomatik                                                | 128 |
| 1.5.4     | Diagnose                                                             | 128 |
| 1.5.5     | Differentialdiagnose                                                 | 129 |
| 1.5.6     | Therapie                                                             | 129 |
| 1.6       | DAS SOMATOSTATINOM ("INHIBITORISCHES SYNDROM")                       | 130 |
| 1.6.1     | Häufigkeit, Ätiologie und pathologische Anatomie                     | 130 |
| 1.6.2     | Biochemie und Physiologie des Somatostatins                          | 130 |
| 1.6.3     | Klinische Symptome                                                   | 134 |
| 1.6.4     | Diagnose                                                             | 136 |
| 1.6.4.1   | Labordiagnose                                                        | 136 |
| 1.6.4.2   | Lokalisationsdiagnose                                                | 136 |
| 1.6.5     | Differentialdiagnose                                                 | 136 |
| 1.6.6     | Therapie                                                             | 136 |
| 1.6.7     | Prognose                                                             | 136 |
| 1.7       | "CARCINOID"-INSELTUMOR DES PANKREAS ("ATYPISCHES CARCINOID-SYNDROM") | 137 |
| 1.8       | EKTOPISCHE TUMOREN                                                   | 138 |
| 1.8.1     | Das Phänomen Ektopie                                                 | 138 |

|           |                                                   |     |
|-----------|---------------------------------------------------|-----|
| 1.8.2     | Das Corticotropinom (Ektopisches ACTH-Syndrom)    | 139 |
| 1.8.2.1   | Häufigkeit, Pathologische Anatomie                | 139 |
| 1.8.2.2   | Biochemie und Pathophysiologie des ACTH           | 140 |
| 1.8.2.3   | Klinische Symptomatik                             | 142 |
| 1.8.2.4   | Diagnose und Differentialdiagnose                 | 143 |
| 1.8.2.5   | Therapie                                          | 146 |
| 1.8.2.5.1 | Chirurgisch                                       | 146 |
| 1.8.2.5.2 | Medikamentös                                      | 146 |
| 1.8.3     | Parathyroidin (Ektopisches Hypercalcämie-Syndrom) | 147 |
| 1.8.3.1   | Inzidenz und Pathobiochemie                       | 147 |
| 1.8.3.2   | Klinische Symptomatik                             | 148 |
| 1.8.3.3   | Diagnose                                          | 148 |
| 1.8.3.4   | Differentialdiagnose                              | 149 |
| 1.8.3.5   | Therapie                                          | 150 |
| 1.8.4     | Weitere ektopische Pankreastumoren                | 151 |
| 1.9       | MISCH- UND ÜBERGANGSFORMEN                        | 152 |
| 2         | DAS CARCINOID                                     | 156 |
| 2.1       | Klassifizierung                                   | 156 |
| 2.2       | Häufigkeit und Epidemiologie                      | 159 |
| 2.3       | Pathologische Anatomie                            | 160 |
| 2.3.1     | Makroskopisch                                     | 160 |
| 2.3.2     | Histologisch                                      | 161 |
| 2.4       | Stadieneinteilung                                 | 161 |
| 2.5       | Biochemie des Serotonin und Bradykinin            | 163 |
| 2.5.1     | Serotonin und Histamin                            | 163 |
| 2.5.2     | Bradykinin                                        | 165 |
| 2.6       | Pathophysiologie                                  | 166 |
| 2.7       | Symptomatik                                       | 168 |
| 2.7.1     | Mechanisch bedingte Symptome                      | 168 |
| 2.7.2     | Das maligne Carcinoid-Syndrom                     | 168 |
| 2.7.2.1   | Vasomotorische Symptome                           | 169 |
| 2.7.2.2   | Gastrointestinale Symptome                        | 169 |
| 2.7.2.3   | Kardiopulmonale Symptome                          | 171 |
| 2.8       | Diagnose                                          | 172 |
| 2.8.1     | Labordiagnostik                                   | 172 |
| 2.8.2     | Lokalisationsdiagnose                             | 172 |
| 2.8.2.1   | Röntgenuntersuchung                               | 173 |
| 2.8.2.2   | Arteriographie                                    | 174 |
| 2.8.3     | Diagnose bei Appendixcarcinoiden                  | 175 |
| 2.9       | Differentialdiagnose                              | 176 |
| 2.10      | Therapie                                          | 178 |
| 2.10.1    | Therapiestrategie                                 | 178 |

|           |                                                                                    |     |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 2.10.2    | Chirurgische Therapie                                                              | 178 |
| 2.10.2.1  | Kurativ intentionierte Chirurgie bei unizentrischem Befall                         | 178 |
| 2.10.2.2  | Kurativ intentionierte Chirurgie bei multifokalem Befall                           | 179 |
| 2.10.2.3  | Kurativ intentionierte Chirurgie bei lokoregionärem Lymphknotenbefall              | 179 |
| 2.10.2.4  | Kurativ intentionierte Chirurgie bei lokalisierendem visceralen oder Skelettbefall | 180 |
| 2.10.2.5  | Palliative Chirurgie bei inoperablen Tumoren                                       | 180 |
| 2.10.3    | Strahlentherapie                                                                   | 180 |
| 2.10.4    | Systemtherapie                                                                     | 181 |
| 2.10.4.1  | Symptomatische Therapie beim Carcinoid-Syndrom                                     | 181 |
| 2.10.4.2  | Systemische Chemotherapie                                                          | 182 |
| 2.10.4.3  | Intraarterielle Chemotherapie                                                      | 182 |
| 2.10.4.4  | Verschluss der Arteria hepatica                                                    | 182 |
| 2.10.4.5  | Indikationen zur Chemotherapie                                                     | 183 |
| 2.10.4.6  | Induktionsschemata                                                                 | 183 |
| 2.10.4.7  | Erhaltungstherapie/Konsolidierungstherapie                                         | 183 |
| 2.10.4.8  | Reinduktionstherapie                                                               | 184 |
| 2.10.4.9  | Überwachungsmaßnahmen zur Toxizität                                                | 184 |
| 2.10.4.10 | Besondere Hinweise                                                                 | 184 |
| 3         | MULTIPLE ENDOKRINE NEOPLASIE TYP I (MEN I)                                         | 185 |
| 3.1       | Definition und Formen                                                              | 185 |
| 3.2       | Ätiologie                                                                          | 187 |
| 3.3       | Endokrine Pankreastumoren bei MEN                                                  | 188 |
| 3.3.1     | Pathologische Anatomie                                                             | 188 |
| 3.3.2     | Klinische Symptomatik und Häufigkeit der Symptome                                  | 189 |
| 3.3.3     | Screening                                                                          | 190 |
| 3.3.4     | Therapie                                                                           | 191 |
| 4         | PRIMÄRES HCG-PRODUZIERENDES HEPATOZELLULÄRES CARCINOM                              | 192 |
| 4.1       | Häufigkeit und Ätiologie                                                           | 192 |
| 4.2       | Pathologische Anatomie des primären Hepatoms                                       | 193 |
| 4.2.1     | Makroskopisch                                                                      | 193 |
| 4.2.2     | Histologisch                                                                       | 193 |
| 4.3       | Ausbreitung und Stadieneinteilung primärer Hepatome                                | 193 |
| 4.4       | Morphologie der Hepatoblastome                                                     | 194 |
| 4.4.1     | Makroskopisch                                                                      | 194 |
| 4.4.2     | Histologisch                                                                       | 194 |
| 4.5       | Ausbreitung und Stadieneinteilung von Hepatoblastomen                              | 194 |
| 4.6       | Pathophysiologie und klinische Symptomatik                                         | 195 |

|       |                                               |     |
|-------|-----------------------------------------------|-----|
| 4.7   | Diagnose                                      | 196 |
| 4.7.1 | Apparative Diagnostik                         | 196 |
| 4.7.2 | Labordiagnostik                               | 196 |
| 4.8   | Differentialdiagnose                          | 196 |
| 4.9   | Therapie                                      | 197 |
| 4.9.1 | Therapiestrategie                             | 197 |
| 4.9.2 | Chirurgie                                     | 197 |
| 4.9.3 | Adjuvante Chemotherapie                       | 197 |
| 4.9.4 | Induktionsschema der adjuvanten Chemotherapie | 197 |
| 4.9.5 | Therapie bei primär inoperablen Tumoren       | 198 |
| 4.9.6 | Radiotherapie                                 | 198 |
| 4.9.7 | Weitere Therapieverfahren                     | 198 |
| 4.10  | Verlauf und Prognose                          | 199 |
|       | Zusammenfassung                               | 200 |
|       | Literaturhinweis                              | 203 |
|       | Lebenslauf                                    | 214 |



## A. ENDOKRINES SYSTEM DES GASTROINTESTINALTRAKTS

### 1. Ultrastruktur endokriner Zellen

Die verschiedenen endokrinen Zelltypen sind unregelmäßig und je nach Zellart mit regional unterschiedlichem Verteilungsmuster in der Mucosa lokalisiert. Allen endokrinen Zellen des Gastrointestinaltrakts gemeinsam ist ihre Anordnung in der Schleimhaut: ihr apikaler Pol erreicht mit den Mikrovilli, in deren Organellen Rezeptoren lokalisiert sind, das Lumen. Der basale Pol sitzt in der Regel einer Kapillare auf und enthält die jeweils für eine Zelle charakteristischen Sekretgranula gespeichert, aus denen dann das Hormon direkt ins Blut abgegeben werden kann. (Neu, Pea)



Abb.1. Endokrine Zelle des Gastrointestinaltrakts (nach Neu)

Die Regulation der Sekretion gastrointestinaler Peptide erfolgt wahrscheinlich generell durch den Inhalt des Magendarmlumens (Nahrungsbestandteile, Sekretionsprodukte), neural (cholinerg) und möglicherweise hormonal. Das morphologische Substrat für eine chemorezeptive Funktion ist deren Ausstattung mit apikalen Mikrovilli (s. Abb.1). (Hei 1977/1)

Anhand der Ultrastruktur der Granula lassen sich die verschiedenen Arten von Polypeptide produzierenden endokrinen Zellen unterscheiden; zusätzlich gibt sie aber auch noch einige Anhaltspunkte über die Art der endokrinen Zellprodukte. Letztendes können aber bei malignen Tumoren Granulastrukturen vorkommen, die auch bei sorgfältigster Analyse keinen Rückschluß auf die jeweilige Hormonproduktion der Zelle erlauben. (Hei 1977/1)

| Antiserum gegen            | Antigen                               | Quelle                                                                                                   |
|----------------------------|---------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Gastrin                    | Synth. Humangastrin<br>2-17           | J.F.Rehfeld, Dept.Med.Chem.<br>Arhus Univ., Arhus, Denmark                                               |
| Cholecystokinin<br>(CCK)   | Reines Schweine-CCK<br>1-33           | W.Schlegel Dept.Int.Med.<br>Univ. Ulm, Deutschland (West)                                                |
| Glukagon                   | Reines Schweine-<br>Pankreas-Glukagon | J.Holst, Dept.Clin.Chem.<br>Bispebjerg Hosp. Copenhagen<br>Denmark                                       |
| Somatostatin               | Synth. Schaf-Soma-<br>tostatin        | M.P.Dubois, Inst.Nat.Rech.<br>Agronom., Nouzilly France                                                  |
| Neurotensin                | Synth. Rinder-<br>Neurotensin         | R.Carraway, Dept.Physiol.,Har-<br>vard Med.Sci.Boston, Mass. USA                                         |
| Sekretin                   | Reines Schweine-<br>Sekretin          | J.Fahrenkrug, O.Schaffalitzky de<br>Muckadell, Dept.Clin.Chem.<br>Bispebjerg Hosp. Copenhagen<br>Denmark |
| VIP                        | Reines Schweine-VIP                   | J.Fahrenkrug ... wie oben                                                                                |
| Substance P                | Synth. Rinder-<br>Substance P         | G.Nilsson, Dept.Pharmacol.,Karo-<br>linska Inst.,Stockholm,Schweden                                      |
| Motilin                    | Synth. Schweine-<br>Motilin           | N.Yassaiharu,Shizuoka Coll.<br>Pharm., Shizuoka, Japan                                                   |
| GIP                        | Reines Schweine-GIP                   | T.O'Dorisio, Dept.Med.,Ohio<br>State Univ.,Columbus,Ohio,USA                                             |
| Enkephalin                 | Synt. Leukenkephalin                  | K.J.Chang,Mol.Biol.Dept.,<br>Wellcome Res.Lab.,Burroughs<br>Wellcome Co.Res.,Triangle Park<br>N.C., USA  |
| Pankr. Poly-<br>peptid(PP) | Reines Human PP<br>(HPP)              | R.Chance,Eli Lilly, Indianapolis<br>Ind., USA                                                            |
| Insulin                    | Reines Schweine-<br>insulin           | L.Heding,NOVO Res.Inst.,<br>Copenhagen, Denmark                                                          |
| Neurophysin                | Reines Schweine-<br>neurophysin       | W.B.Watkins,Postgrad.Sch.Obstet.<br>Gynaecol.,Nat.Women's Hospital<br>Auckland,New Zealand               |
| Growth Hormone<br>(GH)     | Reines Human-GH                       | KABI Pharmacentricals,Stockholm<br>Pharmacia,Uppsala, Schweden                                           |
| ACTH                       | Reines Schweine-<br>ACTH              | F.Sundler,Dept.Histol.Pharmacol<br>Univ.of Lund, Lund, Schweden                                          |

Tab.1 Spezifizierung von gebräuchlichen Antiseren und ihre Quellen  
(Sun 1979)

Systematische elektronenmikroskopische Untersuchungen ergaben das Vorliegen mindestens 16 endokriner Zelltypen im Epithel des Magendarmtrakts und 5 verschiedener Zelltypen des Pankreas (s. 2.) (Gep). Die dabei entscheidenden Kriterien zur genauen Klassifikation sind Form, Größe und Elektronendichte. Die Morphologie der Granula ist abhängig von der sehr komplexen Zusammensetzung ihres Inhalts. (Hei 1977/1)

Eine spezifische Differenzierung der Zellen kann man nur mit Hilfe immunhisto- und immunzytochemischer Techniken erreichen. Diese Methoden basieren auf der Gewinnung spezifischer Antikörper gegen die gesuchten chemisch definierten Peptide (s. Tab.1) Die zunehmend hochentwickelteren immunhistochemischen Methoden tragen ein gutes Stück dazu bei, Beziehungen zwischen Struktur und Funktion aufzudecken. (Lec)

Die Anwendung der Immunfluoreszenz (mit Fluoreszin gekoppelte Antisera), Immunperoxidase-methode (mit Peroxidase gekoppelte Antisera) und der Peroxidase-Antiperoxidase-Komplexmethode (ungekoppelte Antisera) erlauben eine spezifische zelluläre Lokalisation der in Frage kommenden Polypeptidhormone. Diese Methoden sind den Spezialfärbungen (Bleihämatoxilin-Färbung, mas-kierte Metachromasie (Solcia), Versilberungsmethode nach Grimmelius u.a.) an Spezifität weit überlegen. Seither wurde eine ganze Reihe von Peptiden auf lichtmikroskopischer Ebene lokalisiert. Ferner koppelte man immunhistochemische Methoden mit der immunelektronenmikroskopischen Lokalisation zur zellulären und subzellulären Lokalisationsdiagnostik gastrointestinaler Polypeptide (s. Abb.2 und Abb.3). (Hei 1977/1)

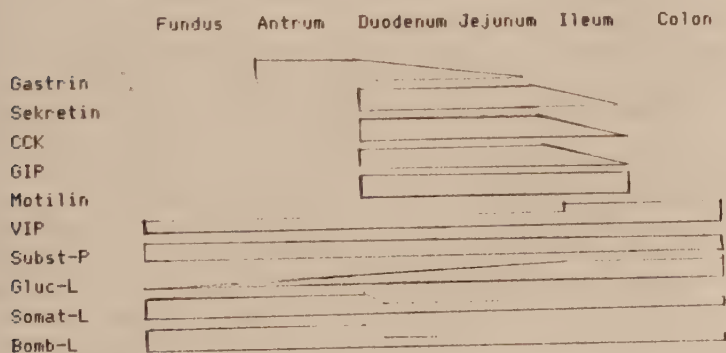


Abb.2 Verteilung der Bildungsstätten gastrointestinaler Hormone im Verdauungstrakt (nach Grossman, 1977)

| Lokalisation | Zelltypen                                 |
|--------------|-------------------------------------------|
| Magen        | EC, G, ECL, AL, D, D <sub>1</sub> , F     |
| Dünndarm     | EC, S, EG(L), I, D, D <sub>1</sub> , G, F |
| Pankreas     | B, A, D, D <sub>1</sub> , F, EC           |

|                                                    |                                    |
|----------------------------------------------------|------------------------------------|
| EC = Enterochromaffin                              | S = Sekretin                       |
| G = Gastrin                                        | EG = Enteroglucagon                |
| ECL = Enterochromaffin-like                        | (L) = Großgranuliert               |
| AL = A-like                                        | I = Intermediate                   |
| D = Äquivalent zur pankreatischen Insel-D Zelle    | A = Alpha 2                        |
| D <sub>1</sub> = Klein granuliert D-ähnliche Zelle | B = Beta                           |
|                                                    | F = PP = Pankreatisches Polypeptid |

Tab.2 Endokrine Zellen des GI-Trakts (nach Pea 1978)

| Endokrine Zellen    | Magen        |           | Dünndarm |         |       | Dickdarm |        | Zelltypen         |
|---------------------|--------------|-----------|----------|---------|-------|----------|--------|-------------------|
|                     | säurebildend | pylorisch | Duodenum | Jejunum | Ileum | Colon    | Rectum |                   |
| Gastrin-zellen      |              |           |          |         |       |          |        | G                 |
| Sekretin-zellen     |              |           |          |         |       |          |        | S                 |
| CCK-Zellen          |              |           |          |         |       |          |        | I                 |
| GIP-Zellen          |              |           |          |         |       |          |        | K                 |
| GLI-Zellen          |              |           |          |         |       |          |        | L                 |
| Somatostatin-zellen |              |           |          |         |       |          |        | D                 |
| Substance P zellen  |              |           |          |         |       |          |        | EC <sub>1</sub>   |
| Motilin-zellen      |              |           |          |         |       |          |        | EC <sub>2</sub> ? |
| Neurotensin-zellen  |              |           |          |         |       |          |        | N                 |
| "Bombesin"-zellen   |              |           |          |         |       |          |        | P?                |

Abb.3 Verteilung der immunzytochemisch identifizierten gastrointestinalen endokrinen Zellen beim Menschen. Die Buchstaben in der rechten Spalte beziehen sich auf die Lausanner Nomenklatur (1977) gastroenteropankreatischer Zellen (Lar 1979)

Die präzise Lokalisation der Peptide ist unabdingbar für eine gezielte Analyse der Funktion der Substanzen im zeitlichen

| Pankreas         | Magen          |                | Dünndarm         |                  | Dick-             | zugehöriges oder                            | zugehöriger         |
|------------------|----------------|----------------|------------------|------------------|-------------------|---------------------------------------------|---------------------|
|                  | Fun-           | An-            | obe-             | unte-            | darm              | vermutetes Hormon                           | Tumor               |
|                  | dus            | trum           | rer              | rer              |                   |                                             |                     |
| (P)              | P              | P              | P                |                  |                   | Bombesin (?)                                |                     |
|                  |                |                | EC <sub>4</sub>  | EC <sub>4</sub>  | EC <sub>4</sub>   | Substance P,<br>Serotonin                   | Carcinoid           |
|                  |                |                | EC <sub>1</sub>  | EC <sub>1</sub>  |                   | Motilin, Serotonin                          |                     |
| EC <sub>11</sub> |                |                | EC <sub>11</sub> | EC <sub>11</sub> |                   | Serotonin, Peptide                          |                     |
| ?                | X              | X              | X                |                  | X                 | unbekanntes Peptid                          |                     |
| F                | F              | F              | F                | F                | F                 | PP                                          | PPom                |
| D <sub>4</sub>   | D <sub>4</sub> | D <sub>4</sub> | D <sub>4</sub>   | D <sub>4</sub>   | (D <sub>4</sub> ) | vasoaktives intest.<br>Polypeptid (VIP)     | VIPom               |
| D                | D              | D              | D                |                  |                   | Somatostatin                                | Somato-<br>statinom |
| B                |                |                |                  |                  |                   | Insulin                                     | Insulinom           |
| A                | A              |                | (A)              |                  |                   | Glucagon                                    | Glucagonom          |
|                  | ECL            |                |                  |                  |                   | unbekannt                                   |                     |
|                  |                | G              | G                |                  |                   | Gastrin                                     | Gastrinom           |
|                  |                |                | S                | S                |                   | Sekretin                                    |                     |
|                  |                |                | I                | I                |                   | Cholezystochinin                            |                     |
|                  |                |                | K                | K                |                   | Gastric inhibitory<br>Peptid (GIP)          |                     |
|                  |                |                |                  | N                |                   | Neurotensin                                 |                     |
|                  |                |                | L                | L                | L                 | Glucagon-like Immun-<br>reaktivität (GLI-I) |                     |

Tab.3 Endokrine Zelltypen des menschlichen Magen-Darm-Trakts (nach Cap)

Ablauf des Verdauungsvorganges. Sie stellt daher einen entscheidenden Schritt zur Kenntnis der Pathophysiologie der Polypeptide im pathologisch entarteten endokrinen Organ dar. (Hei 1977/1)

In den letzten Jahren wurden zunehmend Polypeptide und biogene Amine des Verdauungstrakts entdeckt. Zur Zeit (Stand seit 1978) wird von 28 verschiedenen Substanzen - einige gut definiert, einige nur hypothetisch - behauptet, daß sie ihren Ursprung in der Mucosa des Magen-Darm-Trakts haben. Diese Substanzen sind in Tab.3 aufgeführt. (Lec)

Eine große Zahl der im Darm und ZNS vorkommenden Peptide sind sowohl in Nerven als auch in endokrinen Zellen nachweisbar, z.B. Somatostatin, Substance P, VIP und weitere. Dies würde die Hypothese des Apud-Konzeptes, die ja die neuroektodermale Abstammung der endokrinen Zellen voraussetzt, unterstreichen (s. Tab.5). (Wei)

## 2. Zelltypen des Gastrointestinaltrakts

---

Das endokrine Gewebe des Pankreas setzt sich aus verschiedenen großen Körpern (den Langerhans'schen Inseln) und aus isolierten Zellen, die innerhalb des exokrinen Parenchym und in den Epithelgängen versprengt sind, zusammen. Außer den Insulin-enthaltenden B-Zellen, sind alle endokrinen Zellen des Pankreas ebenso in der Mucosa des Gastrointestinaltrakts anwesend. (Gep)

Bis jetzt wurden sieben endokrine Zelltypen des Pankreas identifiziert: Insulin enthaltende B-Zellen, D<sub>4</sub>-Zellen mit fraglichen VIP, F(PP)-Zellen mit PP, EC-Zellen, die Serotonin enthalten, und möglicherweise P-Zellen mit unbekannter Funktion (s. Tab.4). (Cap)

Die menschlichen Pankreasinseln Gesunder enthalten außer den B (Insulin)- und A (Glucagon)-Zellen nur einen ganz geringen Anteil anderer Zelltypen. Nur wenn ein gewisser Grad an Hyperplasie - egal welcher Ursache - vorliegt, kann man zu mehreren auch D, D<sub>4</sub> und F-Zellen finden. (Pea)

G-Zellen kommen nur in Pankreastumoren vor, das normale menschliche Pankreas enthält keine. (Cap)

Im Magen-Darm-Trakt kommen außer den B-Zellen alle im Pankreas vertretene Zelltypen vor; die EC-Zellen sind allerdings in einen gastrischen, duodenalen und intestinalen Typ aufgespalten. Des weiteren findet man noch ECL-, X-, G-, S-, I-, K-, H- und L-Zellen (s. Tab.4). (Gep, Cap)

Der jetzige Status (1978) von menschlichen gastrointestinalen endokrinen Zellen ist in Tab.4 illustriert, die auf der vom "International Symposium on Gut Hormones" (Lausanne 1977) entnommenen Klassifikation basiert. Diese Klassifikation gründet im wesentlichen auf ultrastrukturellen und immunhistochemischen Parametern. (Lec)

## Morphologie und Sekretionsprodukte der endokrin aktiven Zellen

Die im Gastrointestinaltrakt vorkommenden Zelltypen sind in Tabelle 4 aufgeführt.

### Die enterochromaffine Zelle (EC-Zelle):

Man faßt damit eine heterogene Zellgruppe zusammen, die in drei weitere, voneinander verschiedene Subtypen aufgrund von morphologischen und funktionellen Eigenschaften unterteilt ist: Die  $EC_1$ -Zelle (interstitieller Typ) besitzt große pleomorphe Granula mit dunklem Kern und 175-370 nm Durchmesser.  $EC_1$ -Zellen werden durchwegs meist im Dünndarm und Dickdarm gefunden und speichern zusätzlich zu Serotonin den Neurotransmitter Substanz P.

Die  $EC_2$ -Zelle (duodenaler Typ) weist große, ovalgerundete und eckige cytoplasmatische Granula von 300-400 nm Durchmesser auf. Man trifft  $EC_2$ -Zellen im Duodenum und - in geringerer Zahl - im Jejunum an. Sie enthalten zusätzlich zu Serotonin auch Motilin.

Die  $EC_m$ -Zelle, die den sogenannten gastrischen Typ ausmacht, hat kleine, stäbchenförmige dunkle Granula, die Serotonin produzieren.

Die pathologischen Hauptmanifestationen, die mit EC-Zellen verbunden sind, sind Carcinoid-Tumoren. (Gep, Lec, Peal1978; Rat1977; Will1979)

Die D-Zelle findet sich in der Mucosa des oberen Gastrointestinaltraktes und in den Inselzellen. Die großen runden Granula von mittlerer Elektronendichte und 260 (50-420) nm im Durchmesser speichern Somatostatin. Als pathologische Entartung ist das Somatostatinom bekannt. (Gep, Lec, Peal1978)

Die  $D_1$ -Zelle kommt im oberen Gastrointestinaltrakt und Pankreas vor. Sie enthält runde, mäßig elektronendichte Granula, im Durchmesser 100 (80-180) nm messend. Gelegentlich sind  $D_1$ -Zellen im Fundus, Antrum und Pankreas, und in größerer Anzahl, im Dünndarm lokalisiert, ebenso wurden sie in Nervenzellen und deren Fortsätzen im Verdauungstrakt gefunden. (Gep, Lec, Peal1978)

Sie speichern wahrscheinlich VIP (Buffa), von Heitz wurde derselben  $D_1$ -Zelle jedoch die Sekretion des Pankreatischen Polypeptids (PP) zugeschrieben. Obwohl sich die Sekretion zweier

| Zelltypen                     | Sekretgranula                                        |
|-------------------------------|------------------------------------------------------|
| EC (gastr. Typ)               | klein, stäbchenförmig, bikonkav                      |
| EC <sub>1</sub> (intest. Typ) | groß, stäbchenförmig, bikonkav, $\approx$ 175-375 nm |
| EC <sub>2</sub> (duod. Typ)   | groß, oval/polygonal, $\approx$ 290-410 nm           |
| D                             | rund, $\approx$ 260 nm (140-420)                     |
| D <sub>1</sub>                | rund, $\approx$ 100 nm (80-180)                      |
| A                             | rund, Halo, $\approx$ 300 nm (250-450)               |
| ECL                           | vesikulär, rund, $\approx$ 270 nm (130-160)          |
| X                             | rund bis oval                                        |
| G                             | vesikulär, rund, $\approx$ 270 nm (130-160)          |
| F                             | unregelmäßig, polygonal, $\approx$ 270 nm (140-500)  |
| S                             | rund, tropfenförmig, $\approx$ 170 nm (90-250)       |
| I                             | rund, unregelmäßig, $\approx$ 260 nm (150-460)       |
| K                             | groß, unregelmäßig, $\approx$ 360 nm (170-700)       |
| H                             | rund, $\approx$ 160 nm (110-260)                     |
| L                             | rund, polygonal $\approx$ 270 nm (130-500)           |

Tab.4 Morphologie der endokrinen Zelltypen (Gep)

unterschiedlicher Polypeptidhormone durch eine einzige Zelle als möglich erwiesen hat, ist das für VIP und PP in Bezug auf die D<sub>1</sub>-Zelle bis jetzt nicht bestätigt. Das pathologische Korrelat sind Vipome, die am häufigsten im Pankreas auftreten, aber auch extrapankreatisch vorkommen. (Gep)

Wieder andere Autoren ordnen das PP den F-Zellen zu, die durchwegs im ganzen Gastrointestinaltrakt, einschließlich Pankreas auftreten, polymorph und vieleckig mit einem Durchmesser von 140-500 nm sind. (Gep)

Die A-Zellen sind durch runde Körnchen mit einem sehr elektrodichten, exzentrisch liegenden Inhalt charakterisiert. Der Granuladurchmesser zeigt 300 (200-400) nm. Der Anteil der A-Zellen in den Inseln eines gesunden jungen Erwachsenen beträgt durchschnittlich 20 Prozent. Sie treten aber auch im Magenfundus auf. Die Sekretgranula speichern Glucagon; eine pathologische Manifestation ist das Glucagonom. (Gep, Peal978)

Die G-Zellen haben gerundete Granula von variabler, aber im allgemeinen niedriger Elektronendichte, im Mittel 270 (180-300) nm Durchmesser; sie enthält Gastrin. Die bedeutendste Quelle für ist die Antrummucosa. Im Verhältnis zum Antrum enthält das obere

Duodenum 10%, das untere Duodenum 1% und das obere Jejunum 0,5%. Die Pathologie betrifft das Gastrinom und die G-Zellhyperplasie. Im Pankreas sind Gastrinzellen nur dann zu finden, wenn Pankreasgastrinome vorliegen. (Gep, Lec, Rat1977)

Ferner sind im Magendarmtrakt noch folgende Zelltypen mit Sekretionsprodukten, die keinen Bezug zu malignen Tumoren haben, anzutreffen: ECL-Zellen und X-Zellen mit unbekanntem Substrat, Sekretin produzierende S-Zellen, I-Zellen mit Cholecystokinin, K-Zellen, denen - noch fraglich - GIP zugeschrieben wird, Neurotensin enthaltende N-Zellen und L- oder EG-Zellen, die Enteroglucagon enthalten. (Peal1978)

Die B-Zellen stellen etwa 70 Prozent der Inselzellen dar, außerhalb des Pankreas treten sie nicht auf. Es gibt in den B-Zellen zwei Arten von Granula: elektronendichte, eckige, manchmal auch kristalline Körnchen und andererseits runde, weniger elektronendichte Granula, die von einer engen Membran umschlossen sind. Beide Arten treten gemeinsam in einer Zelle auf. Die Bedeutung ist noch unklar. Die runden, wenig elektronendichten Granula kommen eher in den B-Zellen Neugeborener und im Zustand gesteigerter B-Zellfunktion vor. Diese Granula könnten eine unreifere Entwicklungsstufe darstellen, was jedoch noch unbewiesen ist. (Gep, Peal1978)

Des weiteren trifft man im Pankreas D<sub>1</sub>-Zellen Typ V-Zellen mit unbekannter Bedeutung an; sie liegen hauptsächlich an der Inselperipherie. Larson schrieb ihnen versuchsweise die Sekretion des PP zu. (Gep, Peal1978, Lar1976)

PP ist auch in den sogenannten PP-Zellen nachweisbar. Diese liegen hauptsächlich in den Inseln, weniger im exokrinen Gewebe verteilt; die ultrastrukturelle Identifikation ist noch unsicher.

Bordi und Mitarbeiter fanden PP enthaltende Zellen, die kleine, klar von den Insulin-, Glucagon- und Somatostatingranula unterscheidbare Körnchen speichern. Er konnte eine gute Korrespondenz zwischen den vorliegenden Zellen und den von Larsson im normalen Inselgewebe identifizierten "PP-Zellen" erkennen. Diese Zellen sind jedoch genauso gut mit den von Deconick beschriebenen, sogenannten "Typ V-Zellen" vergleichbar.

Physiologisch sind PP-Zellen in geringer Anzahl auch bei gesunden jungen Menschen vorhanden. Sie können dann mit dem Alter

an Zahl zunehmen. Sind die B-Zellen ohne Begleiterkrankung pathologisch vermehrt, spricht man von einem PP-om. (Bor, Gep, Peal978 )

In den endokrinen Pankreastumoren konnten bislang alle immuno-zyto- , immunhistochemisch definierten Pankreaszellen sowie einige der entero-endokrinen Zellen nachgewiesen werden. Anhand der Granulumstruktur identifiziert man in den Tumoren B-, A-, D-, G- oder EC-Zellen. Darüberhinaus treten aber in einer Reihe endokriner Pankreastumoren Zellen mit kleinen Sekretgranula (Typ V-, PP-, D<sub>4</sub>-, oder F-Zellen) auf, die mit der Bildung von PP oder VIP im Zusammenhang stehen sollen. Schließlich kommen vor allem in malignen Pankreastumoren Granulastrukturen vor, die überhaupt keinen Hinweis auf die jeweilige Hormonproduktion der Zelle geben. (Klo1979)

#### 4. Die entero-insuläre Achse (Extra-insuläre Zellen)

---

Gemäß Feyrter sind die endokrinen Zellen des Pankreas nicht alle in den sogenannten Langerhans'schen Inseln gruppiert, vielmehr kommen viele davon als Einzelzellen im Gangepithel (insuläres Gangorgan) und zwischen den exokrinen Zellen als sogenanntes "drittes Inselorgan" vor. Immunocytochemische Techniken bestätigen diese Auffassung. Alle Zellen, die bis jetzt in den Inseln identifiziert werden konnten, wurden auch im Pankreasgewebe außerhalb der Inseln nachgewiesen, meist im oder in der Nähe des Gangepithels. (Gep)

Die Forschungen der letzten Jahre haben gezeigt, daß bis auf die B-Zellen der Inseln alle bis jetzt bekannten endokrinen Pankreaszellen auch in der Magendarmmucosa vorhanden sind (s.o.) Darüberhinaus beeinflussen manche endokrine Zellen dieser Mucosa die Wirkung der Langerhans'schen Inseln. Man darf also das endokrine Pankreaszellensystem nicht länger als ein funktionell autonomes Ganzes betrachten. Es gehört vielmehr zu einem endokrinen Netzwerk, das über Magen-Darmmucosa und Pankreas verbreitet ist. (Gep)

Um ein normales Metabolgleichgewicht aufrechtzuhalten, gibt es nicht nur Wechselwirkungen zwischen endokrinen Zellen unter sich sondern auch zwischen endokrinen und exokrinen Zellen. Störungen der endokrinen und exokrinen Pankreasfunktionen darf man nicht als Folge des Ausfalls irgendeiner Hormonsekretion betrachten, sondern vielmehr als komplexe Störungen, an denen mehrere Mechanismen und Zelltypen des enteropankreatischen endokrinen Zellsystems beteiligt sind. (Gep)

## 5. Das APUD-Konzept

-----

Wie man in den 60-iger Jahren beobachtete, weisen endokrine Zellen des Gastrointestinaltrakts und andere weit über den ganzen Körper verteilte Zellen cytochemische und ultrastrukturelle Gemeinsamkeiten mit Nervenzellen auf. So läßt sich ein großer Teil des endokrinen Systems und des autonomen Nervensystems cytologisch in das diffuse neuroendokrine System eingliedern. Zellen mit diesen gemeinsamen cytochemischen und ultrastrukturellen Charakteristika besitzen die zelluläre Fähigkeit des "APUD", d.h. Amine (5-Hydroxytryptophan oder DOPA) sowie deren Vorstufen (Precursors) aufzunehmen (Uptake) und letztere zu dekarboxylieren. (Neu) Trotz ihrer Amin-umsetzenden Fähigkeit scheint die Primärfunktion eines signifikanten Anteils dieser Zellen die Produktion nicht von dem einem oder anderen der biogenen Amine zu sein, sondern von Polypeptiden. (Peal 1978)

Eine Beteiligung von Aminen an der Sekretion von Peptiden dieser Zellen mit sekundärem Amingehalt ist unter physiologischen Bedingungen bisher nicht gesichert. Dagegen wird ein Zusammenhang zwischen dem Metabolismus der Amine und der Sekretion der Peptide in den enterochromaffinen Zellen (mit primären Amingehalt) angenommen. (Peal 1978)

Zu diesem Apudzellkomplex gehören neben den gastrointestinalen argentaffinen und argyrophilen Zellen die Pankreasinselnzellen, C-Zellen der Schilddrüse, chromaffine Zellen der Nebenniere, ACTH-Zellen der Hypophyse und Zellen der Nebenschilddrüse. Mit der Zeit wurde das APUD-Konzept auf Typ-I-Zellen des Glomus carotis, Melanoblastome, endokrine Zellen der Lunge und einige hypothetische Zellen des Urogenitaltrakts (Pearse 1974) ausgedehnt. Die postulierte Abstammung der Apudzellen wurde neben verschiedenen Regionen der Neuralleiste (spinal, mesencephal, rhombencephal) auch auf andere Teile des primitiven Neuroektoderms wie Plakoden erweitert (Typ-II-Zellen). (Lec)

Einen Überblick auf mögliche APUD-Zellen geben Tab. 5-7 (nach Pearse 1977)

| Zellen               |       | Peptid-Produkt |
|----------------------|-------|----------------|
| Schilddrüse          | C     | Calcitonin     |
| Glomus carotis       | Typ I | -              |
| Sympaticus           | SIF   | -              |
| Nebenniere (Medulla) | A     | -              |
|                      | NA    | -              |
| Melanoblast          |       | -              |
| Urogenitaltrakt      | EC    | -              |
|                      | E     | -              |

Tab.5 APUD-Zellen I (Abstammung von der Neuralleiste)

| Zellen        |           | Peptid-Produkt                           |
|---------------|-----------|------------------------------------------|
| Hypothalamus  | Npv       | Oxytocin                                 |
|               | Nso       | Vasopressin                              |
|               | Ndm/vm    | TRF                                      |
|               | Narc      | LHRH                                     |
|               | Nant/post | SRH                                      |
|               | Nant/post | CRH                                      |
|               | Nperiv.   | SRIF (Somatostatin)                      |
| Pinea         | P         | LHRH                                     |
| Parathyroidea | CH        | Parathormon                              |
| Hypophyse     | ST        | Somatotropin                             |
|               | PL        | Prolactin                                |
|               | FSH       | Follitropin                              |
|               | LH        | Luteotropin                              |
|               | C         | Corticotropin                            |
|               | M         | Melanotropin                             |
|               | T         | Thyreotropin                             |
| Placenta      | endokrine | Gonadotropin, Somato-<br>mamotropin, HCG |

Tab.6 APUD-Zellen II (Abstammung von Plakoden oder spezialisiertem Ektoderm)

| Zellen   |                    | Peptid-Produkt        |
|----------|--------------------|-----------------------|
| Pankreas | B                  | Insulin               |
|          | A                  | Glucagon              |
|          | D                  | Somatostatin (SRIF)   |
|          | D <sub>4</sub>     | VIP                   |
|          | D <sub>2</sub> (F) | Pankr.Polypeptid (PP) |
| Magen    | G                  | Gastrin               |
|          | ECL                | -                     |
|          | A                  | Glucagon              |
| Dünndarm | D                  | Somatostatin (SRIF)   |
|          | EC                 | Substance P           |
|          | S                  | Sekretin              |
|          | I                  | CCK                   |
|          | D                  | Somatostatin (SRIF)   |
|          | D <sub>1</sub>     | VIP                   |
|          | EG                 | Enteroglucagon        |
|          | EC <sub>1</sub>    | Substance P           |
|          | EC <sub>2</sub>    | Motilin               |
|          | K                  | GIP                   |
| Lunge    | N                  | Neurotensin           |
|          | K                  | -                     |

Tab.7 APUD-Zellen III (Abstammung vom neuroendokrinen programmierten Ektoderm)

Bei der ersten Postulierung des APUD-Konzepts nahm man einen gemeinsamen Ursprung dieser Zellen an: sie stammen embryologisch aus der sogenannten Neuralleiste, also aus dem Rand der sich im dorsalen Ektoderm einsenkenden Neuralrinne. Wie sich inzwischen herausstellte, leiten sich aber nur 6 oder 7 der 40 Apud-Zellen aus der Neuralrinne ab (s. Tab.5). Weitere 16 stammen aus dem Neuroektoderm oder Plakoden ab (s. Tab.6) und für die übrigen postuliert man, daß ihre Ursprungszellen vom embryonalen Epi- oder Ektoblast abstammen und - wie die anderen auch - zur neuroendokrinen Entwicklung programmiert sind (s. Tab.7). (Pea1977)

Aufgrund der "neuralen" Abstammung sind die Zellen der Apud-Reihe in der Lage, auf mehrere verschiedene Arten zur Wirkung zu kommen. Sie können ihre Amin- oder Peptidprodukte direkt in ein Neuron abgeben (neurokrin) oder über ein Axon in die Blutbahn (neuroendokrinen). Am häufigsten geben sie ihre Produkte direkt in die Blutbahn (endokrinen) oder sezernieren in den Interzellularraum, um auf benachbarte Zellen zu wirken (parakrin). Letztendlich können sie in andere Zellen sezernieren (epikrin) oder

ihre Zellprodukte nach außen hin abgeben (exokrin). Zwischen endokrinen und parakrinen Zellen gibt es fließende Übergänge: der endokrine bzw parakrine Anteil kann je nach Zelltyp variieren. (Peal1977)

Phylogenetisch sind sie bei den Vertebraten vermutlich als eine Art Nervensystem mit z.B. allgemein regulatorischen Sekretionsfunktionen entstanden. Diese Nervenzellen haben sich nach Verlassen der Neuralleiste im Hypophysenvorderlappen, in den Nebennieren und im Bronchialbaum, vor allem aber im Gastrointestinaltrakt und seinen Anhangsgebilden angesammelt, und emanzipierten sich im Laufe der Entwicklung zur Produktion von Polypeptiden bzw Hormonen und nehmen so in einem komplexeren physiologischen Kontrollsystem teil. Der Magen allein enthält gewichtsmäßig mehr endokrine Zellen als die gesamte Hypophyse. (Neu)

Gemäß diesem Konzept sind alle Zellen, die Peptidhormone produzieren, Abkömmlinge des spezialisierten Ektoderms und stammen deshalb von Zelllinien, die sich vom Epiblast ableiten und daher für eine letztlich "neuroendokrine Funktion" programmiert sind. Die Zellen der Apud-Serie konstituieren insofern eine dritte Einteilung des Nervensystems (endokrin oder neuroendokrin) und üben Funktionen als "third-line-effektors" mit Aktivitäten aus, die langsamer einsetzen, jedoch von längerer Dauer sind als die der Effektoren des autonomen Nervenkomplexes. (Peal1976,77,80)

Viele von Apudzellen sezernierte Polypeptide fanden sich sowohl im ZNS als auch im Magen-Darmtrakt (s. Tab.8). Doch der gegenwärtig sicherste Beweis für die denkbare Korrektheit des Konzepts stammt von experimentellen Studien Marangos, der zeigte, daß ein Enolase-Isoenzym - normalerweise spezifisch für Neurone- ebenso in Apudzellen des zentralen und peripheren Teils des diffusen endokrinen Systems anwesend ist. (Shm, Tap)

Auf der Basis dieses vorgeschlagenen gemeinsamen embryologischen Ursprungs der Apudzellen vom Neuroektoderm sind gegenwärtig folgende Krankheitsbilder erklärbar: MEA Typ I und II, einfache Tumore, die mehrere Hormone produzieren, ektopische Hormonproduktion und Tumore, die sowohl neurale wie auch endokrine Merkmale enthalten. (Lec)

| Zell-<br>typ   | Hauptlokalisation<br>im GI-Epithel,<br>Drüsen oder<br>Pankreasinseln | Haupt-<br>Produkt                                    | existieren<br>auch im ZNS<br>und / oder<br>Darm | dienen<br>auch als<br>Neurotrans-<br>mitter |
|----------------|----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| D              | Magen, Dünndarm,<br>Pankreas                                         | Somatostatin<br>(SRIF, GHRH)                         | +<br>+                                          | +<br>+                                      |
| D <sub>1</sub> | Magen, Dünndarm,<br>Pankreas                                         | VIP                                                  | +                                               | +                                           |
| EC             | Magen, Dünn-<br>u. Dickdarm                                          | Substance P                                          | +                                               | +                                           |
| ECL            | Magen                                                                | Serotonin                                            | +                                               | +                                           |
|                |                                                                      | Histamin                                             | +                                               | +                                           |
|                |                                                                      | Dopamin?                                             | +                                               | +                                           |
| G              | Magen                                                                | Gastrin                                              | ?                                               | ?                                           |
|                |                                                                      | Enkephalin                                           | +                                               | +                                           |
|                |                                                                      | Endorphin                                            | +                                               | +                                           |
| I              | Dünndarm                                                             | Cholecystochinin                                     | +                                               | ?                                           |
| K              | Dünndarm                                                             | Glucose-abhängiges<br>insulinotropes<br>Peptid (GIP) | -                                               | -                                           |
| L<br>(EG)      | Dünn- und<br>Dickdarm                                                | Glucagon-like<br>immunreaktives<br>Peptid (GLI)      | -                                               | -                                           |
| Mo             | Dünndarm                                                             | Motilin                                              | +                                               | ?                                           |
|                |                                                                      | Serotonin                                            | +                                               | +                                           |
| N              | Dünndarm                                                             | Neurotensin                                          | +                                               | ?                                           |
| P              | Magen,<br>Dünndarm                                                   | Bombesin-like<br>(Gastrin freiset-<br>zendes Peptid) | +                                               | ?                                           |
| S              | Dünndarm                                                             | Sekretin                                             | +                                               | ?                                           |
| A              | Pankreas                                                             | Glucagon                                             | +                                               | ?                                           |
|                |                                                                      | Enkephalin                                           | +                                               | +                                           |
|                |                                                                      | Endorphin                                            | +                                               | +                                           |
| B              | Pankreas                                                             | Insulin                                              | +                                               | ?                                           |
| PP             | Pankreas                                                             | Pankreatisches<br>Polypeptid (PP)                    | +                                               | ?                                           |

Tab.8 Das gastroentero-pankreatische (GEP) endokrine System (nach Weil)

## 6. Klassifikation von APUD-Tumoren

---

Man bezeichnet heute die von den Apudzellen ausgehenden Tumoren als "Apudome" und benennt diese endokrin aktiven Neoplasien jeweils nach dem von ihnen hauptsächlich produzierten Polypeptid. (Neu)

Biologisch gesehen ist das Apudom ein Tumor, zusammengesetzt aus Zellen, die von Apudzell-Vorläuferzellen abstammen und so "neuroendokrin programmiert" verschiedene Apudpeptide, Varianten der eigentlichen Peptidsequenz oder eines der bekannten oder gegenwärtig noch unbekannten Prohormone und "Pre-Prohormone" oder Fragmente davon produzieren kann. Zusätzlich oder ausschließlich kann es eines oder mehrere dieser Amine, die mit dieser Reihe verbunden sind, synthetisieren und sezernieren. (Pea1980)

Vom pathologischen Gesichtspunkt aus ist ein Apudom ein endokriner Tumor, der die cytochemische APUD-Fähigkeit seiner mutmaßlichen Vorläuferzellen hat, was ultrastrukturell durch das Vorhandensein von Speichergranula des endokrinen oder neurokrinen Typs charakterisiert ist. Diese Granula enthalten eine Peptidkomponente mit oder ohne Katecholamin oder Indolalkylamin. (Pea1980)

Die Produktion physiologisch aktiver Peptide durch Apudome geht den gleichen Weg wie bei normalen, nicht entarteten Zellen: es wird ein inaktives Vorläuferhormon gebildet, von dem durch Proteasen das aktive Hormon abgespalten wird. Diese Spaltprodukte können evt. mit verfügbaren Antiseren nicht faßbar sein. So resultieren eine Anzahl "stummer" Apudome. (Pea1980)

Eine mögliche Klassifikation ist der Tab.9 zu entnehmen.

| Tumor-Lokalisation      | Tumor-Typ                                                                          | Entopische Produkte                              | Ektopische Produkte                                                                                                                                            |
|-------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Hypophysen-Vorderlappen | normalerweise Adenom                                                               | ACTH/MSH<br>GH<br>PRL, Gn                        |                                                                                                                                                                |
| Schilddrüse             | Medulläres Carcinom                                                                | CT                                               | ACTH/MSH, Prostaglandin, Insulin, Gastrin, SRIF                                                                                                                |
| Nebenniere              | Phäochromocytom                                                                    | Katecholamine                                    | ACTH, FSH, HCG, VIP, Insulin                                                                                                                                   |
| Paraganglien            | Chemodectom<br>Ganglioneurinom<br>Neuroblastom                                     | Katecholamine                                    | ACTH/MSH, CT, VIP                                                                                                                                              |
| Thymus                  | Thymom                                                                             |                                                  | CT, ACTH/MSH                                                                                                                                                   |
| Lunge                   | Oat-cell Carcinom und Carcinoide                                                   | 5-HT, Histamin                                   | Meist Peptid-Hormone z.B. ACTH/MSH, ADH, Gn, TSH, PRL, GHRH (GRF), SRIF, CT, PTH, Insulin, Oxytocin                                                            |
| Haut                    | Melanom                                                                            |                                                  | Gastrin, ADH, FSH, PTH, ACTH                                                                                                                                   |
| GI-Trakt/Pankreas       | Carcinoide                                                                         | 5-HT, Histamin                                   | Meist Peptid-Hormone z.B. ACTH/MSH, Gn, CT, PTH, VIP, Enkephalin, Endorphin, Gastrin                                                                           |
| Pankreasinsel           | Gastrinom<br>ACTH-om<br>Insulinom<br>Glucagonom<br>Somatostatinom<br>PPom<br>VIPom | Insulin<br>Glucagon<br>Somatostatin<br>PP<br>VIP | Gastrin<br>ACTH<br>Sekretin, GIP, Neutensin<br>Gn, ADH, Oxytocin, CT und jedes der anderen typischen Pankr.-Insel Hormone, sowohl entopisch als auch ektopisch |
| Magen/Dünndarm          | Gastrinom<br>Somatostatinom<br>GHRHom (GRFom)                                      | Gastrin<br>Somatostatin                          | ACTH<br>GHRH (GRF)                                                                                                                                             |

Tab.9 Klassifikation der APUDome (nach Weil)

Klassifikation der endokrinen Tumoren des gastro-entero-pankrea-  
tischen Systems

Die endokrinen Tumoren des Gastrointestinaltrakts lassen sich in hauptsächlich zwei Kategorien einteilen: eine Gruppe von Tumoren, die im Pankreas entstehen und eine zweite Gruppe, die vom Magen-Darm-Trakt entspringen und als Carcinoid bezeichnet werden.

Endokrine Pankreastumoren (EPT):

Die Gruppe der endokrinen Pankreastumoren stellt bei weitem den größeren und bedeutenderen Anteil der endokrinen Tumoren des Gastrointestinaltrakts dar.

Man kann eine Klassifizierung dieser endokrinen Pankreastumoren nach verschiedenen Gesichtspunkten angehen:

- Die WHO orientiert sich an den klinischen Syndromen und deren Häufigkeit, d.h. die endokrinen Tumoren klassifiziert man nach ihrer hormonellen Aktivität. Dabei führt das Hormon, dessen Sekretion sich der physiologischen Kontrolle teilweise oder ganz entzieht, oder durch seine unkontrollierte Freisetzung erwiesenermaßen oder mit großer Wahrscheinlichkeit die klinische Symptomatik bestimmt (Hyperinsulinismus, Hypergasträmie usw.), zur Benennung des Tumors wie z.B. Insulinom oder Gastrinom. Immunhistochemische Befunde können diese Einteilung noch präzisieren. (Klo1979) Dieser Klassifikation schließe ich mich in meiner weiteren Ausführung an. (siehe Tab.10 und 11)
- Klöppel (Klo1979) und Capella schlagen eine zweite mögliche Gliederung vor, die zwischen Inselzelltumoren und Carcinoidtumoren unterscheidet:
  1. Inselzelltumoren mit Abstammung aus Zellen, die ausschließlich (B-Zelle) oder fast nur in den Inseln vorkommen (A-Zelle) d.h. Insulinome und Glucagonome und
  2. Carcinoid-Tumoren entstammend aus Zellen, die normalerweise auch oder ausschließlich außerhalb der Pankreasinseln als Zellen des entero-endokrinen Zellsystems vorkommen. Dazu gehören das Somatostatinom, das Vipom, das PPom und das Carcinoid. Außerdem führt er noch das Corticotropinom auf. (Klo1979) (siehe Tab.12)

| Syndrom                                                           | verantwortliches Hormon                               | relative Häufigkeit |
|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|---------------------|
| Hypoglycämiesyndrom                                               | Insulin                                               | häufig              |
| Zollinger-Ellison-Syndrom                                         | Gastrin                                               | häufig              |
| Diabetes-Dermatitis-Syndrom                                       | Glucagon                                              | mäßig häufig        |
| Verner-Morrison-Syndrom,<br>(WDHA-Syndrom, Pankreatische Cholera) | VIP, PP?<br>Prostaglandine?                           | mäßig häufig        |
| 'Inhibitory'-Syndrom                                              | Somatostatin                                          | selten              |
| Cushing-Syndrom                                                   | ACTH                                                  | selten              |
| Hyperpigmentation                                                 | MSH                                                   | selten              |
| Carcinoid-Syndrom                                                 | Serotonin, Histamin,<br>Prostaglandin?<br>Kallikrein? | selten              |
| Schwartz-Barter-Syndrom                                           | ADH                                                   | selten              |

Tab.10 Syndrome endokriner Pankreastumoren (Lar1978)

| Lokalisation d. Apud-Zellen | Zell- typ      | produziertes Hormon              | Apudom bzw klinisches Syndrom         |
|-----------------------------|----------------|----------------------------------|---------------------------------------|
| Magen, Pankreas             | G              | Gastrin                          | Gastrinom (Zollinger-Ellison-Syndrom) |
| Pankreas, Magen Duodenum    | A              | Glucagon                         | Glucagonom                            |
|                             | EG             | Enteroglucagon                   | Enteroglucagonom                      |
|                             | B              | Insulin                          | Insulinom                             |
|                             | D              | Somatostatin                     | Somatostatinom                        |
| Dünndarm, Dickdarm          | D <sub>4</sub> | gastro-inhibit. Polypeptid (GIP) | Gipom                                 |
|                             |                | vasoaktives intest. Polypepid    | Vipom (Verner-Morrison-Syndrom)       |

Tab.11 (nach Neu)

| Zelle          | Hormon                            | Tumorbezeichnung       |                |
|----------------|-----------------------------------|------------------------|----------------|
| A              | Glucagon                          | Inselzell-             | Glucagonom     |
| B              | Insulin                           | tumor                  | Insulinom      |
| D              | Somatostatin                      |                        | Somatostatinom |
| D <sub>1</sub> | vasoaktives intest.<br>Polypeptid | Carcinoid-             | VIPom          |
| G              | Gastrin                           | tumor                  | Gastrinom      |
| PP(F)          | pankr.Polypeptid                  |                        | PPom           |
| EC             | Serotonin                         |                        | "Carcinoid"    |
| ?              | ektopes ACTH                      | ektoper ACTH-<br>Tumor |                |

Tab.12 Endokrine Pankreastumoren (Klo1979)

- Eine dritte Art der Klassifikation hält sich an die Aufschlüsselung nach entopischen und ektopischen Pankreastumoren. Bei den entopischen geht man davon aus, daß die Pankreasinseln wenigstens fünf gut charakterisierbare endokrine Zellen enthalten und jede davon maligne entarten kann:
1. Die B-Zellen (Insulin), die für das Hypoglycämie-Syndrom im Falle einer malignen Entartung zum Insulinom verantwortlich sind.
  2. Die A-Zellen (Glucagon), die zum Glucagonom entarten können und damit das Diabetes-Dermatitis-Syndrom hervorrufen.
  3. Die D-Zellen, die sich pathologisch im Somatostatinom manifestieren können und durch Somatostatinfreisetzung das "Inhibitory"-Syndrom verursachen.
  4. Die PP-Zellen, denen das PP zugeordnet wird und vermutlich als PPom das Verner-Morrison-Syndrom manifestieren.
  5. Die EC-Zellen, die als Carcinoid-Insel tumor für das atypische Carcinoid-Syndrom verantwortlich sind. (siehe Tab.13)

Ektope Tumoren sind aus Zellen aufgebaut, die gewöhnlich nicht im Pankreas, sondern im entero-endokrinen System oder in anderen Organen lokalisiert sind. Das bekannteste davon ist das aus A-Zellen entstehende Gastrinom, das mit seiner excessiven Gastrinfreisetzung das Zollinger-Ellison-Syndrom bewirkt. Die Ursprungszelle des pankreatischen Gastrinom ist noch immer umstritten, da das normale menschliche Pankreas keine Gastrinzellen enthält und normalerweise auch kein Gastrin produziert.

|           | endokriner<br>Zelltyp | zugeordneter<br>Tumor      | klinisches<br>Syndrom        |
|-----------|-----------------------|----------------------------|------------------------------|
| entopisch | B-Zelle               | Insulinom                  | Hypoglycämiesyndrom          |
|           | A-Zelle               | Glucagonom                 | Diabetes-Dermatitis-Syndrom  |
|           | D-Zelle               | Somatostatinom             | 'Inhibitory'-Syndrom         |
|           | PP-Zelle              | PPom                       | Verner-Morrison-Syndrom?     |
|           | EC-Zelle              | Carcinoid-<br>Inseltumor   | atypisches Carcinoid-Syndrom |
| ektopisch | G-Zelle               | Gastrinom                  | Zollinger-Ellison-Syndrom    |
|           | D <sub>4</sub> -Zelle | VIPom                      | Verner-Morrison-Syndrom      |
|           | ?                     | pankr.Cortico-<br>tropinom | Cushing-Syndrom              |
|           | ?                     | pankr.Parathy-<br>roidinom | Hypercalcämie-Syndrom        |

Tab.13 Endokrine Pankreastumoren

Ferner gehört zu dieser Kategorie noch das Vipom, das - noch fraglich - dem Verner-Morrison- bzw WDHA-Syndrom zugeordnet wird. Es gibt auch ACTH produzierende Tumoren, die Corticotropinome; sie manifestieren sich im Cushing-Syndrom. Außer diesen gibt es noch weitere ektopische Krankheitserscheinungen wie z.B. das Parathyroidinom, dem eine ektopische Parathyroidhormonproduktion zugrunde liegt und andere. (siehe Tab.13)

#### Carcinoide

Bei allen anderen endokrinen Tumoren, die nicht im Pankreas lokalisiert sind, handelt es sich um Carcinoide. Die Carcinoide werden histogenetisch in Tumoren des Vorderdarms, Mitteldarms und Enddarms aufgeteilt. Sie können nämlich aufgrund ihrer Reaktion mit Silberionen in drei Subtypen eingeteilt werden (siehe Tab.14). (Lar)

1. Tumoren mit enterochromaffinen (argentaaffinen) Zellen sind durch ihren Gehalt an Substanzen charakterisiert, die Silberionen reduzieren können. Enterochromaffine Tumoren sind vorwiegend im Mitteldarm angesiedelt und produzieren zahlreiche biologisch aktive Amine wie Serotonin, Kallikrein und Prostaglandine. Substance P-ähnliche Polypeptide, wie sie in einigen Car-

| Lokalisation | Reaktion mit<br>ionisiertem Silber | Sekretions-<br>produkte                | klinisches<br>Syndrom                  |
|--------------|------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------|
| Vorderdarm   | argyrophil<br>(non-argentaffin)    | Histamin                               | "atypisches"<br>Carcinoid<br>Syndrom   |
| Mitteldarm   | enterochromaffin<br>(argentaffin)  | Serotonin<br>Kalikrein<br>Substance P? | "klassisches"<br>Carcinoid-<br>Syndrom |
| Hinterdarm   | Silber-negativ                     | -                                      | -                                      |

Tab.14 Endokrine Tumoren des Magen-Darm-Trakts (Lar1979)

cinoiden nachweisbar waren, sind nicht immer vorhanden. Die Carcinoiden können genauso gut auch zusätzlich Hormonpeptide produzieren. Sie repräsentieren die "klassischen" Carcinoiden.

2. Es gibt auch Abweichungen vom klassischen Typ: im Magen lokalisierte Carcinoiden produzieren Histamin und zeigen damit eine "atypische" Carcinoid-Symptomatik. Diese non-argentaffinen (argyrophilen oder atypischen) Tumoren werden durch metallisches Silber reduziert und stehen in keiner Beziehung zum enterochromaffinen System. Sie sind vorwiegend auf den Vorderdarm beschränkt. Diese Geschwülste sind den im Vorderdarm ektopisch wachsenden Pankreastumoren z.T. sehr ähnlich.

3. Die im Hinterdarm anzutreffenden Carcinoiden sind non-argentaffin d.h. sie reagieren nicht mit Silber. Sie produzieren kein biogenes Amin und sind somit hormonell inaktive Tumoren - mit einigen Ausnahmen: man stieß auf einige, die Serotonin oder Enteroglucagon u.a. enthielten. (Lar1979)

E.D.Martin (Mat) unterteilt die endokrinen gastrointestinalen Tumoren in Tumoren des Vorderdarms - dem ordnet er die Vorderdarm-Carcinoiden und die verschiedenen endokrinen Pankreastumoren (EPT) zu - in Tumoren des Mitteldarms (entspr. Mitteldarm-Carcinoiden) und Tumoren des Hinterdarms (entspr. Hinterdarm-Carcinoiden). Siehe Tab. 15

S y n d r o m e

|           | Mono-hormonal        |           |           |            |          | Multi-hormonal               |
|-----------|----------------------|-----------|-----------|------------|----------|------------------------------|
|           | Enterochrom-affin EC | G         | B         | A          | X ?      | bel.Verbindungen bel. Zellen |
| Sekretion | Serotonin            | Gastrin   | Insulin   | Glucagon   | Sekretin | bel.Sekret.                  |
| Tumor     | Carcinoid            | Gastrinom | Insulinom | Glucagonom | X ?      | bel.Tumor                    |
| Syndrom   | Carcin. Syndrom      | ZES       | Hypoglyc. | Hyperglyc. | WDHA     | Werner's Syndrom (= MEA I)   |

Vorderdarm

Speicheldrüse +

|              |    |   |     |     |     |    |     |
|--------------|----|---|-----|-----|-----|----|-----|
| Magen        | ++ | + | + ? |     |     |    | +   |
| Duodenum     | ++ | + | ++  | +   |     |    | +   |
| Pankreas     | +  |   | +++ | +++ | +++ | ++ | +++ |
| Gallen-trakt | +  | + | +   |     |     |    | +   |

Mitteldarm

|             |      |     |
|-------------|------|-----|
| Dünndarm    | +++  | +++ |
| Meckelsches |      |     |
| Divertikel  | +    | ++  |
| Appendix    | ++++ |     |

Hinterdarm

|                    |    |   |
|--------------------|----|---|
| Colon              | +  | + |
| Rectum und Sigmoid | ++ |   |

Tab.15 Lokalisation und Syndrome der verschiedenen endokrinen, gastrointestinalen Tumoren (Mat)

## Problematik der Klassifizierung

Endokrine Tumoren der Pankreasinseln können verschiedene Polypeptide gleichzeitig produzieren, und das mit einem breiten Kombinationsspektrum. Oft dominiert die Sekretion eines einzigen Polypeptids, und die klinischen wie auch die biochemischen Manifestationen stimmen mit dem morphologischen Muster dieses Tumors überein. (Sun1979) Das klinisch im Vordergrund stehende hormonelle Syndrom muß nicht notwendigerweise mit dem vorherrschenden Tumortyp korrelieren. (Tur1978)

Einige Tumoren jedoch setzen sich morphologisch aus einer heterogenen Zellpopulation zusammen und können von der Sekretion eines oder multipler Hormone begleitet sein (siehe Tab. 16 und 17). Bei wieder anderen Tumoren sind die klinischen Syndrome multi-hormoneller Aktivität mit einer homogenen Zellpopulation verbunden. (Sun1979)

Ebenso gibt es Inselntumoren, die über einen längeren Zeitraum hinweg eine zeitlich aufeinanderfolgende Sekretion verschiedener Hormone zustande brachten. Sie zeigten licht- und elektronenmikroskopisch keine wesentlichen Unterschiede, auch die Immunocytochemie ließ innerhalb einer Zeitspanne keinen Wechsel - trotz der Übergänge in der klinischen Symptomatik - erkennen. (Asa)

Aufgrund solch komplexer Vielfalt in der Ausprägung der Endokrinie gastrointestinaler Tumoren lassen sich die vielfältig auftretenden Tumorkomplexe oft nur sehr schwer in eine erstellte Klassifikation einordnen.

| Tumortyp           | Anzahl | Insulin | Glucagon | Somatostatin | Gas-trin | VIP | ACTH | PP |
|--------------------|--------|---------|----------|--------------|----------|-----|------|----|
| Insulinom          | 20     | 20      | 1        | 7            | 3        | -   | -    | 8  |
| Glucagonom         | 6      | 6       | 6        | 2            | 2        | -   | -    | 4  |
| Gastrinom          | 29     | 7       | 10       | 6            | 29       | -   | -    | 7  |
| VIPom              | 20     | 5       | 1        | 5            | 2        | 20  | -    | 10 |
| ACTHom             | 4      | 2       | 1        | 1            | 1        | -   | 4    | 2  |
| inaktives Carcinom | 7      | 5       | 3        | 1            | 0        | -   | 0    | 0  |
| inaktives PPom     | 8      | 0       | 0        | 0            | 0        | 0   | -    | 8  |
| Gesamt             | 94     | 45      | 22       | 22           | 37       | 20  | 4    | 39 |

Tab.17 Immunhistologische Befunde bei 94 endokrinen Pankreastumoren (Klassifikation aufgrund des verursachten klinischen Syndroms) (Hei1978)

| Tumortyp†       | Cytochemisch identifizierte endokrine Zelltypen # |               |              |     |     |     |     |               |
|-----------------|---------------------------------------------------|---------------|--------------|-----|-----|-----|-----|---------------|
|                 | Insu-<br>lin                                      | Gluca-<br>gon | Gas-<br>trin | PP  | D   | VIP | EC  | ACTH/MSH/CLIP |
| Insulinom       | ++&                                               | +             | +            | +   | +   | (+) | (+) | +             |
| Glucagonom      | +                                                 | ++            | (+)          | (+) | +   | (+) | (+) | (+)           |
| Gastrinom       | +                                                 | +             | ++           | +   | +   | (+) | (+) | + ‡           |
| WDHA            | (+)                                               | (+)           | (+)          | ++  | (+) | ++  | (+) | (+)           |
| Somatostatinom  | -                                                 | -             | (+)          | -   | ++  | -   | -   | -             |
| Cushing Syndrom | (+)                                               | -             | (+)          | -   | -   | -   | -   | ++            |

Tab.16 Vorkommenshäufigkeit von endokrinen Zelltypen in endokrinen Tumoren des Pankreas\* (Lar1979)

- \* Die Daten wurden von 65 Fällen endokriner Pankreastumoren zusammengetragen
- + Die Klassifikation der Tumoren erfolgte nach den Symptomen; die sie hervorbrachten (ausgeschlossen wurden Tumoren ohne klinische Symptome)
- # Alle Zelltypen außer enterochromaffinen (EC) Zellen wurden mittels Immunhistochemie identifiziert; EC-Zellen durch ihre Formaldehyd-Fluoreszenz oder Argentaffin-Färbung
- & ++bedeutet, daß alle oder fast alle der Tumoren den Zelltyp enthalten; + der Zelltyp ist von intermediärer Häufigkeit, (+) niedrige Häufigkeit und - keine der Zellart. Wahrscheinlich variieren diese Häufigkeiten zwischen den verschiedenen Tumormaterialien. Die Daten sind hauptsächlich aufgeführt, um das allgemeine Vorkommen gemischter endokriner Tumoren herauszustellen.
- ‡ Diese Tumoren enthalten manchmal Zellen mit COOH aber nicht HNH endständiger ACTH-Immunreaktivität. Tumoren mit diesem Zelltyp haben keinen Bezug zum Cushing-Syndrom. Die Struktur dieser immunreaktiven Peptide ist nicht bekannt.

## 1. MALIGNE ENDOKRINE PANKREASTUMOREN (EPT)

### 1.0 Pathogenetische Formen endokriner Pankreastumoren

Die einfachste Form ist die Inselhyperplasie, die - zwar sehr selten - als alleinige Abnormalität auftreten kann, aber auch in Verbindung mit Tumoren derselben Drüse. Die Inselhyperplasie, eine Vermehrung der Zahl von Inselzellen mit darauffolgender Ausdehnung und Vergrößerung der Inseln, wird von manchen Autoren von der Nesidioblastose unterschieden. (Fri1982)

Dieser Prozess wird histologisch als Transformation von Epithelioacinozellen zu Inselzellen identifiziert. Hypoglycämie bei Kindern ist charakteristischerweise mit Nesidioblastose gekoppelt. (Fri1982) Die Nesidioblastose kann in verschiedenen starken Ausprägungen auftreten, sogar Übergangs- und Zwischenformen von Nesidioblastose zu Adenocarcinomen zeigten sich bei Kindern. (Hei1977/2)

Adenome stellen die häufigste Form von endokrinen Pankreastumoren dar. Sie sind gutartig.

Maligne Inselerkrankungen sind durch Tumordinvasion oder Vorhandensein von Metastasen definiert. Sie kommen häufiger bei ektopischen als bei entopischen Tumoren vor. Metastasierende Ablagerungen enthalten und setzen gewöhnlich dieselben Polypeptide frei wie der Primärtumor. Das trifft jedoch nicht in jedem Fall zu. (Fri1982)

Schließlich können diese Formen je auch im Rahmen einer genetischen familiären multiplen Endokrinopathie auftreten. (Fri1982)

## 1.1 DAS INSULINOM (HYPOGLYCAEMIESYNDROM)

---

### 1.1.1 Häufigkeit

---

Inselzelltumoren sind sehr selten, dabei ist der Anteil der Insulinome mit 70-75 Prozent aller endokrinen Pankreastumoren am größten. Die Tumoren können in jeder Altersstufe auftreten, besonders häufig sind sie jedoch zwischen dem 35. und 65. Lebensjahr. Das weibliche Geschlecht überwiegt mit 55 Prozent geringfügig. Im Neugeborenen-, Säuglings- und Kindesalter sind Insulinome sehr selten; häufiger werden in diesem Alter multifokale Nesidioblastosen (diffuse nesidioblastische Inselhyperplasien) angetroffen. (Klo1979,Mas,Mat,Nol)

Insulinome liegen zu 99% im Pankreas. Diese Inselzelltumoren kommen durchwegs über den ganzen Pankreas verteilt vor, mit zu fast gleichen Anteilen im Kopf (35%), Korpus (30%) und Schwanz (34%), 1% liegt ektopisch. (Diese Ergebnisse stammen von einer von Stefanini (1973) untersuchten Serie von 1067 Fällen (s. Tab.18).) Extrapankreatische Insulinome findet man vorwiegend in der Duodenalwand oder periduodenal, extrem selten handelt es sich auch einmal um Bronchialcarcinomide oder kleinzellige Bronchialcarcinome. (Klo1979,Mat,Wei)

### 1.1.2 Ätiologie

---

90% der Insulinome sind solitär. Die multiplen Inselzelltumoren sind selten maligne und können vorallem im Rahmen einer multiplen endokrinen Adenomatose entstehen. Das Auftreten eines Insulinoms im Rahmen einer multiplen endokrinen Adenomatose Typ I (MEA I) ist in 4% der Fall. Umgekehrt leiden 36% der Patienten mit MEA I an einem Insulinom (Mas,Wei). Weitere Manifestationen der MEA I sind: Hyperparathyreoidismus, Hypophysentumor, Zollinger-Ellison-Syndrom u.a..

Man nimmt ebenso eine Beziehung zwischen dem Insulinom und dem familiären Auftreten des Diabetes mellitus an, da ein Drittel von 80 untersuchten Insulinompatienten (Mayo Clinic, Priestly, 1962) eine positive Familienanamnese für Diabetes hatten, was signifikant höher als in der übrigen Bevölkerung ist. Als Ursache dafür diskutiert man eine nachhaltige Stimulation durch die

|                                 | Insulinom                       | Gastrinom                                                                         |         | Vipom                      | Glucagonom                                   |
|---------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|---------|----------------------------|----------------------------------------------|
| Häufigkeit                      | 70-75%                          | 20-25%                                                                            |         | 3- 4%                      | 1%                                           |
| Intrapankreatische Lokalisation | 99%                             | 70-80%                                                                            |         | 90-95%                     | 100% ?                                       |
| Extrapankreatische Lokalisation | 1%                              | 20-30%                                                                            |         | 5-10%                      | ?                                            |
|                                 |                                 | intra- extra-<br>pankreat. pankreat.                                              |         |                            |                                              |
| Solitäres Auftreten             | 90%                             | 40-60%                                                                            | 90%     | 100%                       | 100%                                         |
| Multiples Auftreten             | 10%                             | 40-60%                                                                            | selten  | -                          | -                                            |
| " " mit MEA I                   | 1- 5%                           | 10-15%                                                                            | ?       | ?                          | selten                                       |
| Tumorgröße                      | 0,5-5cm                         | 1-4cm                                                                             | 1-1,5cm | 2-7cm                      | 1-3 bzw<br>4-10cm                            |
| Malignität                      | < 10%                           | 60-70%<br>(solitäre Tumoren)<br>> 90%<br>(multiple Tumoren)<br>50%<br>(bei MEA I) | 9%      | > 40%                      | 100%                                         |
| Histologie                      | solid<br>trabekul.              | solid<br>(pseudo)glandulär                                                        |         | solid<br>trabekul.         | trabekulär<br>solid                          |
| Immunhistologie                 | Insulin                         | Gastrin                                                                           |         | VIP (PP)                   | Glukagon                                     |
|                                 | 1067 Fälle<br>Stefanini<br>1974 | 260 Fälle<br>Ellison<br>1964                                                      |         | 55 Fälle<br>Verner<br>1974 | 22 Fälle<br>Binnich<br>1977<br>Boden<br>1977 |

Tab.18 Morphologische Kriterien der wichtigsten endokrin aktiven Pankreastumoren (nach Klo79)

Blutglucose auf die B-Zellen des Pankreas, was Hyperaktivität, Hyperplasie und eventuell adenomatöse Transformation der B-Zellen verursachen könnte. Unterstützt wird diese Vorstellung durch Befunde von 4 aus 55 Diabetespatienten, die mit Sulphonylharnstoffderivaten behandelt wurden und post mortem bei der Obduktion Inselzelltumoren zeigten (ob Insulinome oder andere Peptid sezernierenden Tumoren, wurde allerdings nicht untersucht). Weitere Anhaltspunkte dafür sind das gelegentliche Auftreten von spontaner Nüchternhypoglycämie bei Kindern als prädiabetisches Syndrom und der vergleichsweise hohe Anteil an Insulinompatienten, die am Ende einer Therapie einen Diabetes entwickeln. (Mas)

### 1.1.3 Pathologische Anatomie

-----

#### 1.1.3.1 Makroskopisch

-----

Insulinome sind sehr klein, ihr Durchmesser liegt im allgemeinen bei 1-2 cm. Winzige Knötchen (90% < 2 cm) sind viel häufiger als große Tumoren. Eine Serie von Stefanini (Sti) mit 1067 Fällen ergab folgendes:

| Tumorgröße in cm | %    |
|------------------|------|
| 0,5 - 1          | 40 % |
| 1 - 5            | 52 % |
| < 0,5 oder > 5   | 8 %  |

---

Tab.19 Tumorgröße beim Insulinom ( n = 1067 ) (Sti)

Es ist gelegentlich sehr schwer, den Tumor makroskopisch zu sehen und man findet ihn meist nur histologisch. Beim Abtasten nehmen sich die Geschwülste nur wenig konsistenter als das umliegende Pankreasgewebe aus. Die Schnittfläche ist rötlich. (Noll)

#### 1.1.3.2 Mikroskopisch

-----

Die Tumoren sind überwiegend solide aufgebaut, seltener gyri-form. Die histochemischen Eigenschaften sind einfach und in vielen Fällen mit normalen B-Zellen identisch. Je größer der Differenzierungsgrad eines Tumors, desto größer ist auch die Zahl der in den Zellen enthaltenen Granula. (Mat) Creuzfeld erstellte eine Klassifizierung der Insulinome in vier morphologische Typen gemäß der biochemischen und pathophysiologischen Bedeutung:

- Beim ersten und weitverbreitesten Typ (13 von 28 Fällen) enthält praktisch jede Zelle typische B-Granula.
- Im zweiten Typ (2/27 Fällen) enthalten einige Zellen die typische B-Granula, während in anderen Zellen atypische Granula vorkommen, die nachweislich verschieden von denen der normalen Pankreas-D, A- und B-Zellen sind.
- Typ III-Tumoren (4/28) bestehen nur aus atypischen Granula.
- Typ IV-Tumoren (4/28) sind praktisch agranulär, zeigen aber ultramikroskopische Zeichen einer hohen funktionellen Aktivität.

Der Insulingehalt pro Masseneinheit ist in Typ I-Tumoren am größten und nimmt nach Typ IV hin ab. Umgekehrt steigt der Pro-insulingehalt von Typ I zu Typ IV an.

Immunhistologisch sind etwa 50 % der Insulinome monohormonal, d.h., es können nur Insulin produzierende B-Zellen nachgewiesen werden. Der Rest - und dazu gehören die meisten malignen Tumoren - enthält außer Insulin in abnehmender Häufigkeit Zellen mit PP, Gastrin, ACTH, Glucagon, Somatostatin oder 5-Hydroxytryptamin. Der jeweiligen Hormonkombination entsprechend fallen dann die klinischen Symptome aus. (Klo1979,Wei) (s. auch Tab.16 und 17)

Tumorale Begleiterscheinungen äußern sich durch Änderung der Zellzusammensetzung in den Langerhans'schen Inseln des peritumoralen Gewebes: die Non-B-Zellpopulation der Inseln reicht dort von 15 - 98 %. Das bedeutet, die Zusammensetzung der übrigen Inseln kann normal bleiben, es kann aber auch zu einer diffusen B-Zellhyperplasie oder zu einer kompensatorischen Hyperplasie der A-Zellen in Form einer sekundären Veränderung der Zelle als Reaktion auf das umliegende Gewebe kommen. Denn die aus dem Hyperinsulinismus resultierende Hypoglycämie kann eine Glucagon-freisetzung und damit Hyperplasie der Glucagon sezernierenden Zellen stimulieren. (Mat)

#### 1.1.4 Stadieneinteilung

---

Es liegt keine allgemein gebräuchliche Stadieneinteilung für endokrine Pankreastumoren vor. Insulinome sind zu 90 - 95 % überwiegend gutartig (s.Tab.18). (Klo1979,Wei) Der zytologische Befund der Tumorzellen gibt keinen Hinweis darauf, ob das betreffende Insulinom gutartig oder bösartig ist. Erst eine Infiltration des Bindegewebes bzw eine Invasion des Tumors in die

Veven weist auf Malignität hin. Die endgültige Entscheidung kann manchmal erst dann fallen, wenn Metastasen auftreten.

Zwischen 10 und 15 % aller Inselzelltumoren haben zum Zeitpunkt der Diagnose bereits in die Leber oder umliegende Lymphknoten metastasiert. (Mas) Die Metastasen können denselben Zell- und Hormongehalt wie der Primärtumor aufweisen, können jedoch auch vollkommen davon abweichen und so kommen durchaus Insulino-me vor, die Gastrin produzierende Metastasen hervorbringen; auch andere Kombinationsmöglichkeiten sind möglich (z.B. Glucagon, PP). (Std)

#### 1.1.5 Biochemie des Insulins

---

Insulin ist ein aus 51 Aminosäuren zusammengesetztes Peptid mit einem Molekulargewicht von rund 6000. Bekanntlich wird Insulin im endoplasmatischen Reticulum der B-Zellen über die Vorstufe Proinsulin synthetisiert. Die Transformation des Proinsulins in Insulin und in das dabei anfallende C-Peptid findet durch proteolytische Abspaltung im Golgi-Apparat kurz vor der Aufnahme in die B-Granula statt. In dieser Form werden die zwei Peptide gespeichert und von den B-Zellen als Antwort auf eine entsprechende Stimulation freigesetzt. (Mas)

Das Proinsulin ist ein einkettiges Polypeptid mit einem Molekulargewicht von fast 9000. Es ist in gesunden B-Zellen im allgemeinen in vergleichsweise geringen Mengen vorhanden und hat weniger die Funktion eines aktiven Hormons als die einer Vorstufe. Man kann aber kleine Mengen von Proinsulin und anderen höhermolekularen Proinsulinderivaten im Plasma mittels Gelfiltration und Kreuzreaktion mit Insulin-Antisera nachweisen. Sie machen aber im allgemeinen weniger als 25 % des totalen Plasma-immunreaktiven Insulins (IRI) aus. (Mas)

In von Creuzfeld et al (1973) untersuchten Serien von Patienten machte Proinsulin im Durchschnitt nur 2,5 % der totalen IRI in normalen Pankreasinseln aus, hatte aber einen viel größeren Anteil (durchschnittlich 14 %) an der totalen IRI im Insulinomgewebe selbst. Es besteht also allem Anschein nach in Tumorzellen entweder ein Defekt in der Biotransformation von Proinsulin zu Insulin oder eine schlechtere Insulinspeicherung oder beides.

Nach Marks (Mas) ist der derzeitige Wissensstand folgender: Normale physiologische Stimuli für Insulinreaktion führen zur

Freisetzung von in B-Granula gespeichertem Insulin (und C-Peptid). Beim Insulinom entweicht zusätzlich eine kleine Menge an gerade erst synthetisiertem Proinsulin und Insulin, die im Gegensatz zur oben erwähnten Freisetzung lediglich in den ECR durchsickern (der Mechanismus dieses "Durchsickerns" ist noch kaum bekannt). (Mas)

#### 1.1.6 Pathophysiologie und klinische Symptomatik

---

Hyperinsulinismus bei Insulinomen ist hauptsächlich Folge der autonomen Insulinfreisetzung; die Insulinomzellen haben die Fähigkeit verloren, bei niedrigen Plasmakonzentrationen von Glucose die Insulinsekretion abzuschalten; die Folge ist eine Hypoglycämie.

Hypoglycämie ist eine risikoreiche metabolische Entgleisung, da das Gehirn auf Glucose als primären Energielieferanten (6 g/h) angewiesen ist. Das Fehlen von Glucose – gleichsam wie das von Sauerstoff – verursacht Mangelfunktionen, Gewebsschäden oder wenn das Defizit weiterhin anhält sogar den Tod. Die spezielle Vulnerabilität des Gehirns auf hypoglycämische Zustände basiert auf dem Umstand, daß das Gehirn nicht wie jedes andere Gewebe freie Fettsäuren als Energiequelle nutzen kann. Es ist auf die verstärkte Glucoseproduktion durch die Leber angewiesen, die aber wiederum weitgehend über den Hyperinsulinismus gehemmt ist. Da jedoch Gehirn und Erythrozyten wegen ihres Glucoseverbrauchs mehr Glucose metabolisieren, als die Leber an Glucose wieder bereitstellt, fällt die Blutglucosekonzentration immer weiter ab, bis sie schließlich nicht mehr ausreicht, um normale Zerebralfunktionen aufrechtzuerhalten. In diesem Stadium tritt unerwartet eine Unterversorgung des Gehirns ein.

Die Kompensation des plötzlichen Glucoseabfalls über eine Ketose ist nicht möglich, da das Gehirn mehrere Stunden benötigt, um Ketonkörper als Energiequelle aktivieren und nutzen zu können, wie es z.B. bei einer langdauernden Fastenperiode geschieht (s. Tab.20). (Har,Mas)

Die Symptome der Hypoglycämie zerfallen in zwei Hauptkategorien: einmal solche, wie sie excessive Adrenalinsekretion induziert und zum anderen solche, wie sie die Dysfunktion des zentralen

| Dauer des Hungerzustands | Quelle des Blutzuckers | Mechanismus                         | Glucose utilisierende Gewebe                                          | Primäre Substratquelle des Gehirns |
|--------------------------|------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|------------------------------------|
| 3-4 h                    | Mahlzeit               | Dünndarmabsorption                  | Alle                                                                  | Glucose                            |
| 4-16 h                   | Leber                  | Glucogenolyse                       | Alle außer Leber<br>(↓ Umsatz im Muskel- und Fettgewebe)              | Glucose                            |
| 16-48 h                  | Leber                  | Gluconeogenese<br>(± Glucogenolyse) | Alle außer Leber<br>(noch stärker ↓ Umsatz im Muskel- und Fettgewebe) | Glucose                            |
| 2-24 Tage                | Leber<br>Niere         | Gluconeogenese                      | Gehirn, Erythrozyten, Nierenmark                                      | Glucose<br>Ketonkörper             |
| >4 Wochen                | Leber<br>Niere         | Gluconeogenese                      | Gehirn, Erythrozyten, Nierenmark<br>(↓ Umsatz)                        | Ketonkörper<br>Glucose             |

Tab.20 Aufrechterhaltung des Blutzuckerspiegels während des Hungerzustands (nach Har)

Nervensystems hervorbringt. Denn die massive Insulinausschüttung führt auch stets zu einer sekundären Freisetzung von Katecholaminen.

Die Folge sind vegetative Symptome wie Schwitzen, Schwäche, Tremor, Tachykardien und Palpationen, Angstzustand und Hunger (s. Tab.21). Die Katecholaminfreisetzung ist eine homöostatische Reaktion auf die Hypoglycämie und zielt darauf ab, die Hypoglycämie durch die glycogenolytische und gluconeogenetische Wirkung der Katecholamine auf die Leber teilweise zu kompensieren. Wenn die Krankheit unbehandelt bleibt, tritt gewöhnlich eine Neigung zu ernsthafteren und häufigeren Anfällen auf. (Har,Mas)

Die zentralnervösen Symptome umfassen Kopfschmerzen, Doppelt- oder Verschwommensehen, Lethargie, Verwirrtheit, unangemessener Affekt und motorische Inkoordination. Je weiter der Blutzucker

| Erwachsener                       |                   |
|-----------------------------------|-------------------|
| Adrenerg                          | Neuroglycopenisch |
| Tremor                            | Kopfschmerz       |
| Ängstlichkeit                     | Schwäche          |
| Hunger                            | Doppeltsehen      |
| Schwitzen                         | Verwirrung        |
| Palpitation                       | Amnesie           |
| Tachykardie                       | Inkoordination    |
|                                   | Krampfanfälle     |
|                                   | Koma              |
| Kind                              |                   |
| Tremor                            |                   |
| Zyanose                           |                   |
| Krampfanfälle                     |                   |
| Tachypnoe                         |                   |
| Respiratorisches Distress Syndrom |                   |
| Schwacheschreie                   |                   |
| Schlaffheit der Muskulatur        |                   |
| Essensverweigerung                |                   |
| Augenrollen                       |                   |

Tab.21 Symptome der Hypoglycämie (nach Wis)

auf anhaltend tiefe Spiegel abfällt, desto einfachere Teile des Gehirns werden ausgeschaltet. Oft ahnen die Symptome auch psychische und neurologische Störungen nach als da sind: bizarre Verhaltensmuster, motorische und sensorische Ausfälle bis zu Paresen, Krampfanfälle, Bewußtseinsverlust, psychotisches Verhalten oder psychische Veränderungen (die sich vor allem in einer Stimmlabilität ausdrücken und meist fehlgedeutet werden), Demenz aufgrund chronischer hypoglycämischer Zustände bis zum Koma und Tod. (Wis)

Dies gibt häufig Anlaß zu Fehldiagnosen im Sinne von Neurosen, Psychosen oder nichtmetabolischer organischer Ursachen des ZNS. Irreversible Schäden des Gehirns können zurückbleiben. (Wei, Wis) Symptome, wie sie vorwiegend bei Kindern und Säuglingen auftreten, sind in Tab. 21 zusammengefaßt.

Der Betrag des sezernierten Insulins, der physiologische und Ernährungszustand des Patienten und die Kapazität, Glucose zu mobilisieren, determinieren die Ernsthaftigkeit eines Anfalls.

Eine weite Skala von Symptomen, die vom leichten Schwindel bis zu tiefem Koma reicht, kann man bei ein und demselben Patienten beobachten. Normalerweise aber neigen die Patienten bei wiederholten Anfällen immer wieder zum selben Verhaltensmuster. (Wis) Nach Stefanini traten bei 92 % der Patienten (1067 Fälle) Bewußtseinsverlust, Verwirrtheit, Schwindel und Schwäche auf. (Sie)

Bei eher langsamem Anfallsbeginn prädominieren zentralnervöse Symptome, während die adrenergen Symptome bei akutem Beginn vorherrschen. Klinische Manifestationen der Hypoglycämie treten meist erst in Erscheinung, wenn der Plasmaglucosespiegel unter 50 mg % fällt. Bei Patienten mit eingeschränkter zerebraler Durchblutung (z.B. bei älteren Patienten oder Atherosklerotikern) setzen die Symptome auch schon bei höheren Blutzuckerspiegeln ein. Die hypoglycämischen Anfälle haben die Neigung, im Verlauf der Krankheit sowohl an Schwere wie an Häufigkeit zuzunehmen. (Har, Wis)

#### 1.1.7 Diagnose

Wegleitend für die Diagnose des Insulinoms ist die charakteristische "Whipplesche Trias", die gekennzeichnet ist durch Spontanhypoglycämie, durch wiederholte Nüchternblutzuckerwerte unter 40 mg % und die prompte Beseitigung aller Symptome durch parenterale Glucosezufuhr. Die Diagnose des Insulinompatienten verlangt folgende diagnostische Schritte:

- Nachweis der Hypoglycämie als Ursache der Symptome
- Verantwortlichkeit des Hyperinsulinismus für die Hypoglycämie
- Ausschluß anderer Ursachen für den Hyperinsulinismus
- Lokalisation des Tumors.

Zur Abklärung der ersten beiden Punkte gibt es eine Vielzahl von Labortests. Zu den essentiellen diagnostischen Tests gehören die Messung der Blutglucose und des immunreaktiven Insulins während des Nüchternzustandes, das Verhältnis von immunreaktivem Insulin zu Plasmaglucose und der Proinsulinspiegel.

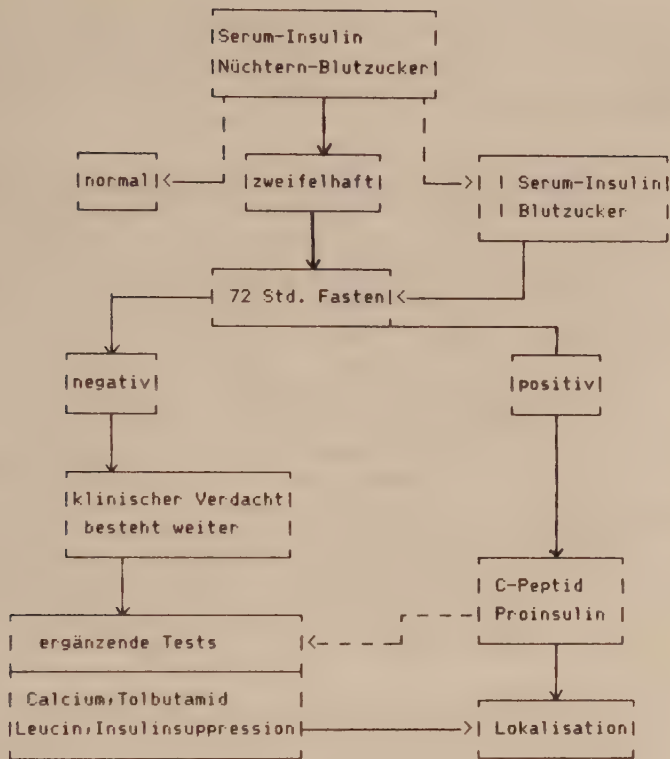


Abb.4 Diagnostisches Verfahren bei Verdacht auf ein Insulinom (Mac)

| Tests                | Geschlecht | Fastenzeit (Stunden) |        |        |        |        |
|----------------------|------------|----------------------|--------|--------|--------|--------|
|                      |            | 0*                   | 24     | 36     | 48     | 72     |
| Glucose<br>mg/100 ml | Männer     | 85±1,5               | 83±3,6 | 78±3,4 | 78±3,3 | 71±2,4 |
|                      | Frauen     | 83±1,3               | 63±1,6 | 50±1,7 | 46±1,7 | 48±1,4 |
| Insulin<br>µU/ml     | Männer     | 14±0,8               | 9±0,8  | 8±1,1  | 8±0,9  | 6±0,7  |
|                      | Frauen     | 12±0,8               | 6±0,4  | 4±0,5  | 3±0,4  | 4±0,5  |

\* Die Nullwerte sind nach Nüchternbleiben über Nacht gemessen. Die Ergebnisse repräsentieren den Mittelwert ± Standardabweichung für 20 männliche und 60 weibliche Kontrollpersonen.

Tab.22 Plasma-Glucose und Insulin während einer Fastenperiode (Har)

### 1.1.7.1 Labortests

---

#### 1.1.7.1.1 Bestimmung der Nüchtern-Blutzuckerwerte - Hungerversuch

---

Bei Insulinopatienten fällt der Blutzuckerspiegel nach 10 Stunden Fasten über Nacht gewöhnlich unter 60 mg/dl. Fällt der Blutzuckerspiegel innerhalb dieser Zeitspanne nicht in den hypoglycämischen Bereich (was bei 30-50 % der Patienten der Fall ist), muß die Fastendauer um Stunden verlängert, eventuell sogar bis auf 72 Stunden hinausgezögert werden (s. Abb. 4), bis der Patient eindeutig eine symptomatische oder biochemische Hypoglycämie entwickelt hat. Körperliche Belastung kann jederzeit während des Fastens die Hypoglycämie bei Insulinopatienten beschleunigen oder verschärfen. Blutproben für Blutzucker und Insulinbestimmung nimmt man im 6-Stunden-Intervall ab. Bei Anzeichen einer Hypoglycämie muß der Test sofort beendet werden. Auftretende Symptome in Verbindung mit einem Blutzuckerspiegel unter 50 mg % bei Männern und 35 mg % bei Frauen sprechen sehr für eine organische Ursache der Hypoglycämie. (Faj, Wis)

Nach der Meinung einiger Autoren (Merimee und Tyson) sind diese Werte jedoch nicht zur Diagnose bei Frauen verwertbar. Ihren Berichten zufolge bewegt sich bei 15 % gesunder Frauen der Blutzuckerspiegel nach einer 72-stündigen Fastendauer zwischen 30 und 35 mg %. Keine dieser Frauen hatte jedoch Symptome, die eindeutig einer Hypoglycämie zuzuordnen wären. Eine gleichzeitige Messung des Plasmainsulins trägt dann zur weiteren Differenzierung bei. (Faj)

#### 1.1.7.1.2 Bestimmung der Nüchternwerte von immunreaktivem Insulin (IRI)

---

Die Nüchternwerte für die freie, d.h. mit Insulin-Antikörpern nicht hemmbare Insulinaktivität sind häufig, aber keineswegs regelmäßig erhöht, von Tag zu Tag aber starken Schwankungen unterworfen, so daß ein einmaliger Normalwert nicht gegen ein Insulinom spricht. Im hypoglycämischen Anfall ist der absolute Wert oft normal, in Relation zum Blutzuckerspiegel aber meist vermehrt ( $> 10 - 15 \mu\text{U/ml}$ ) (s. S. 39). Ein absoluter Hyperinsulinismus besteht, wenn die IRI-Konzentration im Nüchternzustand  $70 \mu\text{U/ml}$  übersteigt. (Wall 1974, Sie) Eine hinreichende Entscheidung wird oft auch herbeigeführt, wenn man die Fastendauer verlängert. (Faj)

Normalerweise fällt bei gesunden Kontrollpersonen gleichzeitig mit dem Blutzucker der Nüchternspiegel nach 36 bis zu 72 Stunden durchgehenden Fastens auf 4-7  $\mu\text{U/ml}$  ab (s.Tab.22). (Der normale Mittelwert plus zwei Standardabweichungen des IRI ist 20  $\mu\text{U/ml}$ .)

Bei Insulinompatienten dagegen bleibt, während der Blutzucker in den hypoglycämischen Bereich abfällt, das Plasmainsulin nach Verlängerung der Fastenperiode konstant oder steigt sogar - vorwiegend bei Inselzellcarcinomen - an (relativer Hyperinsulinismus). Dies ist kennzeichnend für autonomes Insulin-produzierendes Gewebe. (Faj)

#### 1.1.7.1.3 Verhältnis der Nüchternwerte von immunreaktivem Insulin zu

##### Blutglucose (IRI/G)

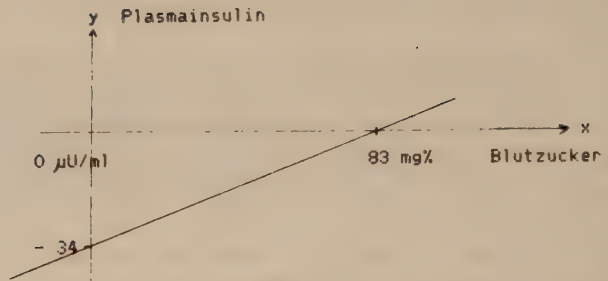
Die Höhe des Insulinspiegels ist nur aussagekräftig unter Berücksichtigung des Blutzuckerspiegels. So ist das Verhältnis von immunreaktivem Insulin zu Glucose ein wichtiger diagnostischer Kennwert bei Patienten, deren Insulin- und Glucosewerte geringfügig abweichen und nicht im Absolutbereich liegen.

Das Insulin fällt bzw steigt im Verhältnis zum Abfall bzw Anstieg des Blutzuckerspiegels. Deshalb beträgt bei Gesunden der Quotient IRI/G immer weniger als 0,4, während die meisten (aber nicht alle) Insulinompatienten einen Quotienten größer als 0,4 - oft über 1,0 haben. Da die Insulinsekretion episodisch sein kann, muß der Quotient nicht immer gleich pathologisch ausfallen. Mehrmalige Messungen sind dann nötig. Eine hilfreiche Beobachtung ist, daß bei Gesunden während einer Fastenperiode das Verhältnis Insulin/Glucose die Neigung hat zu fallen, dagegen bei Insulinompatienten eher ansteigt. (Faj)

Differentialdiagnostische Schwierigkeiten können sich bei gesunden, übergewichtigen Personen ergeben: aufgrund ihres durch Insulinresistenz ausgelösten Hyperinsulinismus kann der Quotient IRI/G verglichen mit dem Quotienten normalgewichtiger gesunder Personen, erhöht sein und somit das IRI/G von Insulinompatienten simulieren. Der Blutzucker ist bei diesen Patienten jedoch normal und fällt trotz langen Fastens nicht unter 55 mg %. (Faj)

Die Insulinfreisetzung des Pankreas sistiert, wenn der Blutzuckerspiegel weit unter 90 mg % fällt. In diesem Sinn infundierten

Abb.5



King et al. bei Gesunden Glucose in verschiedenen Mengen und maßen, nachdem ein Fließgleichgewicht erreicht war, die dazugehörigen Plasmainsulinkonzentrationen. Mit ihren Daten ergab die Kurve von Plasmainsulinkonzentrationen aufgetragen gegen Blutzuckerkonzentrationen eine Gerade, die in ihrer Beziehung durch folgende Gleichung ausgedrückt werden kann:

$$y = 0,41 x - 34 \quad \begin{array}{l} (y = \text{Plasmainsulin,} \\ x = \text{Blutzucker}) \end{array}$$

Der Abschnitt auf der x-Achse ist 83 mg %, das bedeutet, daß bei diesem Blutzuckerspiegel die Insulinkonzentration funktionell Null betragen soll (Hintergrund dieser Studie). S. Abb.5. Andere Studien ergaben zwar Schnittpunkte mit kleineren Werten, aber man kann mit Sicherheit sagen, daß signifikante Insulinkonzentrationen ( $> 5-6 \mu\text{U/ml}$ ) als pathognomisch gelten sollten, wenn der Blutzucker bei Männern unter 50 mg % und bei Frauen unter 40 mg % liegt, ohne Rücksicht auf den Quotienten Insulin/Glucose. Zu demselben Schluß kam man auch in einer Studie an 60 Patienten (durchgeführt in der Mayo Clinic). (Har)

#### 1.1.7.1.4 Basales Proinsulin

Die Messung von Insulinsekretionsprodukten (Proinsulin, C-Peptide) im peripheren Blutkreislauf liefert zusätzliche Möglichkeiten und Mittel, B-Zellsekretion zu messen und gibt deshalb Aufschluß über die Inselzellfunktion des Pankreas bei Patienten mit hypoglycämischen Entgleisungen. Kleine Mengen von Proinsulin, gewöhnlich 10-15 %, aber immer weniger als 22 % des totalen IRI, findet man auch im Plasma Gesunder. (Faj)

Verglichen mit normalem Pankreasgewebe setzt Insulin produzierendes neoplastisches Gewebe typischerweise excessive Beträge an Proinsulin ins Blut frei, so daß Proinsulin als Tumor Marker

ausgenutzt werden kann. Bei 85 % der Patienten mit Inselzell-tumor war die Proinsulinkomponente im Nüchternblut deutlich erhöht und überstieg 25 % der gesamten Nüchtern-IRI. Diese Methode trägt vorallem auch dann zur Diagnosestellung bei, wenn niedrige IRI-Plasmakonzentrationen auftreten. Vorallem Patienten mit undifferenzierten Inselzellcarcinomen zeigen sehr hohe Anteile von Proinsulin im Plasma. (Faj)

Die Kombination dieser vier wichtigsten Labortests (Nüchternwerte von Blutzucker, IRI, IRI/G und basales Proinsulin) mit den verschiedenen Stimulations- und Suppressionstests für die Insulinsekretion erhöht die Aussagekraft des Einzeltests. (Sie) Suppressions- und Stimulationstests sind nicht essentielle Laboruntersuchungen und fast immer entbehrlich.

#### 1.1.7.1.5 Suppressionstests

-----

Diese Tests werden vorallem bei Patienten durchgeführt, die keine diagnostisch verwertbare Nüchternhypoglycämie zeigen. Verglichen mit Kontrollpersonen, zeigen die meisten Inselzelltumorpatienten verminderte oder nicht vorhandene Insulin-, C-Peptid- oder Proinsulin-Suppression aufgrund ihres autonomen Tumorgewebes. In diesem Zusammenhang sind folgende Tests erwähnenswert:

- Fischinsulininfusion
- Insulininfusion mit C-Peptid- oder
- Proinsulinsuppression
- Somatostatininfusion

Diese Suppressionstests basieren auf supprimierbaren Proinsulin-Insulin- bzw C-Peptid-Spiegeln. (Faj)

##### Fischinsulininfusion:

Fischinsulin besitzt biologische, nicht aber immunologische Eigenschaften des menschlichen Hormons: es induziert Hypoglycämie. Bei Gesunden supprimiert infundiertes Fischinsulin die Sekretion von endogenem immunreaktiven Insulin (gemessen mit einem Antiserum, das auch Proinsulin jedoch nicht zugeführtes Fischinsulin bestimmt), bei Insulinompatienten dagegen nicht. Durchführung: man verabreicht nach 2 Kontrollabnahmen 0,2 E Fischinsulin/kg bei 0, 45 und 90 min und entnimmt alle 30 Minuten bis Testende Blutproben. (Tur)

Insulininfusion mit C-Peptid-Suppression:

C-Peptid und Insulin werden in äquimolaren Mengen aus den B-Zellen des Pankreas ausgeschleußt. In speziellen Situationen, wenn die endogene Insulinkonzentration im Blut selbst nicht meßbar ist, etwa weil sich injiziertes Fremdinsulin in der Zirkulation befindet, kann die Bestimmung der C-Peptidkonzentration im Blut stellvertretend für Insulin herangezogen werden.

In diesem Sinne wird die C-Peptidbestimmung auch im C-Peptid-Suppressionstest durchgeführt, mit dem man die Supprimierbarkeit der endogenen Insulinausschüttung durch eine mittels Fremdinsulin verursachte Hypoglycämie prüfen kann. Mit solchen Tests kann man funktionelle von tumorbedingten Hyperinsulinämien abgrenzen, da sich letztere infolge autonomer Insulinsekretion des Tumors in der Regel nicht supprimieren lassen.

Normalerweise kommt es nach i.v.-Injektion von 0,15 E Altinsulin/kg KG zu einem Rückgang des Serum-C-Peptids. Eine Supprimierbarkeit der C-Peptidsekretion von unter 40 % ist pathognomisch erniedrigt. In ca. 85 % der Fälle von Insulin produzierenden Tumoren verläuft der C-Peptid-Suppressionstest pathologisch. (Man)

Insulininfusion mit Proinsulinsuppression:

Eine Schweine- oder Rinderinsulin induzierte Hypoglycämie vermag die Sekretion von Proinsulin bei Insulinompatienten nicht zu unterdrücken. (Tur)

Somatostatininfusionstest:

Bei diesem Test nutzt man die Nichtwirksamkeit von Somatostatin auf die Tolbutamid-stimulierte Insulinsekretion bei Insulinompatienten aus. Nach Nüchternbleiben über Nacht führt man den Standard-Tolbutamid-Toleranztest (1 g i.v. über 2 min) durch (s.u.). Am folgenden Tag wiederholt man den Test bei zusätzlich laufender Somatostatininfusion, mit der man 10 min vor Tolbutamidgabe beginnt. Insulinbestimmungen führt man bei 0, 5, 10, 20 und 30 Minuten durch. Somatostatin vermag bei Insulinompatienten im Gegensatz zu Kontrollpersonen die Insulinsekretion nach Tolbutamidgabe nicht zu hemmen. (Lor)

#### 1.1.7.1.6 Provokationstests

-----

Im allgemeinen sind Provokationstests in der Diagnose von Insulinomen weniger verlässlich als die Bestimmung des Nüchternblutzuckers und Insulins, des Verhältnisses von IRI/G, die Suppressionstests, oder die Bestimmung der basalen Proinsulinkonzentration (s.Tab.23). Beispiele für Provokationstests sind: Calcium-, Tolbutamid-, Leucin- und Glucagontest. Der - zwar bei der Diagnose der funktionellen reaktiven (postabsorptiven) Hypoglycämie unerläßliche Glucose-Toleranztest ist bei der Diagnose einer Nüchternhypoglycämie normalerweise nutzlos. (Faj)

Die diagnostische Bedeutung der Calcium-Infusion als Provokationstest war wegen der inkonsistenten Ergebnisse immer umstritten. Dagegen erzielten Kapla et al. (1979) damit sehr gute Ergebnisse. Sie beobachteten während der durch Calcium induzierten Hyperinsulinämie einen Proinsulin- und C-Peptid-Konzentrationsanstieg. Der einzige von 9 Insulinompatienten, der nicht auf die Calciuminfusion reagierte, hatte erwiesenermaßen ein gutartiges Insulinom, das zum Zeitpunkt der Infusion wahrscheinlich schon maximal sezerniert hatte. Tests bei fünf Patienten zeigten, daß nach der darauffolgenden erfolgreichen Entfernung des Insulinoms die Calciuminfusion ohne Wirkung auf die Blutzucker- oder Seruminsulin-Konzentration blieb. (Kap1979)

Im Gegensatz dazu zeigte kein Patient mit einer nicht Insulinom-induzierten Hypoglycämie eine Reaktion auf die Calciuminfusion. Diese Befunde unterstützt auch Roy mit seinen Arbeiten. (Die Grundlage des Calciuminfusionstest ist, daß sowohl intrazelluläre Calciumionenkonzentrationen als auch cyclo-AMP bedeutende Faktoren in der Kontrolle vieler verschiedener Hormonsekretionen darstellen.)

Bei Erwachsenen sind die Belastungstests mit Leucin und Tolbutamid weitgehend pathognomisch für organischen Hyperinsulinismus. Die beiden Substanzen lassen beim Insulinom den Plasmainsulinspiegel wesentlich stärker ansteigen als beim Gesunden und führen zu ausgeprägter Hypoglycämie.

##### Leucintest:

Nach 3 Tagen kohlenhydratreicher Ernährung 150 mg L-Leucin/kg KG in 500 ml Wasser per os. Blutzuckerbestimmungen alle 10 Minuten während 1/2 Std.. Es kommt in fast allen Fällen zu einem deutlichen Abfall des Blutzuckers um mindestens 25 mg % maximal nach 20-30 Min, mit oder ohne klinischer Hypoglycämie.

| Tests                | % positiv |
|----------------------|-----------|
| Prolongiertes Fasten | 95        |
| Tolbutamid-Toleranz  | 80        |
| Glucagon             | 72        |
| Glucose-Toleranz     | 60        |
| Leucin-Toleranz      | 50        |

Tab.23 Diagnostische Tests für Insulinome (Stefanini, Ergebnisse einer Studie über 1067 Fälle) (Sti)

Tolbutamidtest:

Nach 3 Tagen kohlenhydratreicher Kost 1 g Tolbutamidnatrium in 20 ml Aqua dest. innerhalb 2 Min intravenös, Blutzuckerbestimmung 1/2 stdl. über 3 Std.. Insulinom: starker Blutzuckerabfall und protrahierte Hypoglycämie (3 Std.). Dieser Versuch sollte erst nach dem Leucintest durchgeführt werden. Er ist zudem nicht ungefährlich (bedrohliche Hypoglycämie), daher nur zum Ausschluß eines Insulinoms, nicht zu dessen Bestätigung zu verwenden. Genaue Kontrolle des Patienten und sofortige Glucosegabe und evt. Glucagon bei den ersten hypoglycämischen Zeichen. (Sie) Dieser Test ist weitgehend entbehrlich. Er hat wegen seiner Gefährlichkeit kaum mehr einen Platz in der Diagnostik.

Kriterien für positive Tests sind nach Marks ein Plasma-IRI-Anstieg um mehr als:

120  $\mu$ U/ml nach Stimulation mit 1 g i.v. Na-Tolbutamid

40  $\mu$ U/ml nach Stimulation mit 25g p.o. L-Leucin. (Wal1974)

### 1.1.7.2 Malignitätstests - Tumor Markers

---

Bei den endokrinen, gastrointestinalen Tumoren sind hauptsächlich folgende drei Tumorenmarker von Bedeutung:

- die Neuron-spezifische Enolase (NSE)
- das Pankreatische Polypeptid (PP)
- das Human-Choriongonadotropin (HCG)

#### 1.1.7.2.1 Neuron-spezifische Enolase (NSE)

---

Neuronspezifische Enolase ist eine neurale Form des glykolytischen Enzyms Enolase. Sie wurde zuerst in Nervengewebeextrakten gefunden. Später konnte man zeigen, daß sie ebenfalls in APUD- Zellen und Neuronen des diffusen endokrinen Systems vorhanden ist, jedoch nicht in anderen peripheren Zellen. (Fri82)

NSE war nachweisbar bei folgenden Neuroendokrinen Neoplasien (Apudomen): Inselzelltumore, Phäochromozytome, C-Zell-Carcinome der Schilddrüse, kleinzellige Bronchialcarcinome und Apudome von Darm, Pankreas und Lunge. Ferner enthielten alle Apudome extrahierbare NSE. (Pri82,SHM,Tap)

NSE darf deshalb als Marker für Apudome gewertet werden. Morphologisch ist das Elektronenmikroskop und die Immuncytochemie die genaueste Methode bei der Diagnose endokriner Tumoren.

NSE kann man durch Radioimmunassay in Plasmaproben nachweisen. Signifikant erhöhte Werte finden sich bei Patienten mit endokrinen Neoplasien. Die Bestimmung von Plasma-NSE wäre damit eine zusätzliche, diagnostische Methode. (Pri82,Shm,Tap)

#### 1.1.7.2.2 Pankreatisches Polypeptid

---

10 - 60% der Fälle zeigten PP im Plasma- und Tumorgewebe. So stellten Taylor, Walsh und Mitarbeiter (Wal79) bei 10% der Patienten mit Zollinger-Ellison-Syndrom erhöhte PP-Konzentrationen über 240 pmol/l fest. Tumorgewebsextrakte wiesen diese als gemischte Tumoren mit hohen Gastrin- als auch PP-Konzentrationen aus. Allerdings war die Basalkonzentration von PP auch bei 3% der Kontrollpersonen größer als 240 pmol/l (s. Abb.6).

Nach Bloom et al. kommen bei 22-26% der Insulinome und Gastrinome und sogar bei 77% der Vipome (22 Fälle) erhöhte PP-Konzentrationen vor (die obere Normalgrenze war bei 300 pmol/l festgesetzt). In derselben Größenordnung setzte auch Larrison (1976) die PP-Konzentrationen bei Patienten mit Verner-Morrison-Syndrom aufgrund von Vipomen an: 3 von 4 Patienten hatten erhöhte Serum-PP-Konzentrationen. (Blo)

Polak beobachtete bei 22/33 der endokrinen Pankreastumore vermehrtes Auftreten von PP-Zellen und entsprechend erhöhte Plasmaspiegel (bei 18 von 28 Patienten). Diese lagen jedoch immer unter 240 pmol/l. Erhöhte PP-Konzentrationen in Tumorextrakten konnte er mit Hilfe des Radioimmunoassays allerdings nur in 50% (17 von 31) der Tumoren feststellen. (s. Tab.24) (Pol)

Öberg kam auf ähnliche Größenordnungen: erhöhte Serumspiegel von PP fand er bei 56% (n=16) der Pankreas- und 60% der Darm- oder Bronchialtumoren (n=13 bzw 2). Auch er stellte eine Differenz zwischen erhöhten PP-Serumwerten und nachweisbaren PP-immunreaktiven Zellen fest und erklärte das damit, daß, wenn PP-Zellen nur in bestimmten Teilen des Tumors oder der Metastasen lokalisiert sind, sie nicht unbedingt bei Biopsien entnommen werden. Diese PP-Zellen erscheinen in diesen gemischten Tumoren in Gruppen oder als kleine Cluster zwischen Zellen, die das genuine Hormon produzieren. Das zahlenmäßige Verhältnis der PP-zellen zu anderen hormonproduzierenden Zellen variiert etwa von 10 bis 50% (Obe81/1)

Andererseits kann PP auch von nicht-neoplastischen PP-Zellen des Pankreas freigesetzt werden. (Lar76,Obe81/1) Bei über 50% der endokrinen Pankreastumoren konnte man eine PP-Zellhyperplasie außerhalb des Tumorgewebes verifizieren. Messungen von PP im Portalkreislauf, die allgemein erhöhte Werte in allen Pankreas-

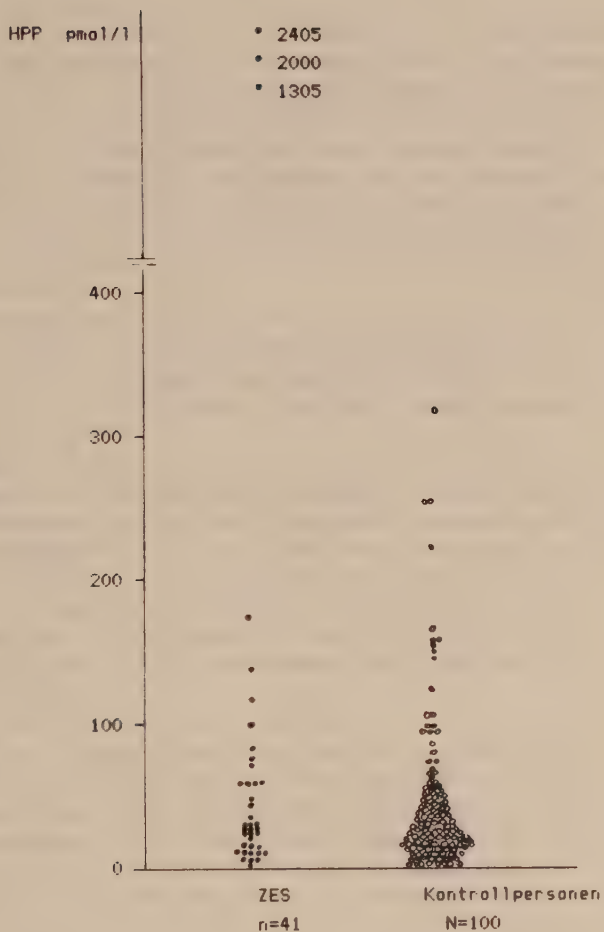


Abb.6 Basale Serumkonzentration von HPP bei 41 Patienten mit ZES und 100 Kontrollpersonen, nach Taylor (Wal)

regionen bei Patienten mit endokrinen Pankreastumoren aufzeigten, tragen ferner zu dieser Annahme bei.

PP-immunreaktive Zellen sind nicht in Mitteldarm- oder Bronchialkarzinoiden darstellbar. In diesem Fall führt öberg erhöhte PP-Summenwerte auf Stimulationseffekte der vom Tumor freigesetzten Sekretionsprodukte auf pankreatische PP-Zellen zurück. (Obe81/1)

Das Vorhandensein von PP in Leber- und Lymphknotenmetastasen weist daraufhin, daß die PP-Produktion durch den Primärtumor nicht einer zufälligen Beteiligung von PP-Zellen zugeschrieben werden kann (s.Tab.24). (Pol)

Alle Autoren bis auf Taylor sind sich über den Wert des PP als Tumor Marker einig. Sie betonen die Bedeutung des PP als diagnostisches Hilfsmittel und - in bestimmten Fällen mittels PP-Messungen im Portalvenensystem - den Nutzen in der Lokalisationsdiagnose. Das PP erwies sich jedoch als bedeutungslos, wenn man den Ausgang einer cytotoxischen Therapie oder Tumorexzision überprüfen will, denn PP-Werte fallen während eines Therapieverfahrens nicht zum Normalwert hin ab. (Blo, Lar76, Obe81/1, Pol)

Taylor spricht dem PP als Tumor Marker - mit möglicher Ausnahme von Tumoren, die dem Verner-Morrison-Syndrom zugeordnet sind - nur noch geringen Wert zu, da er keinen signifikanten Unterschied zwischen Tumorpatienten und Kontrollpersonen feststellen konnte. Außerdem fand er, daß PP-Zellen nicht häufiger in gemischten Tumoren als zweite Zellart vorkommen wie andere hormonproduzierende Zellen auch. (Wal79)

Bestimmte Entzündungen, Nierenfunktionsstörungen und Abführmittelabusus kommen ferner bei erhöhten PP-Spiegeln ebenso in Betracht und sollten bei der Diagnose berücksichtigt werden. (Obe81/1)

|                                | Immunzyto-<br>chemie |               | Tumorextrakt     |               |                  | Im Blutkreis-<br>lauf vorhanden |                 |
|--------------------------------|----------------------|---------------|------------------|---------------|------------------|---------------------------------|-----------------|
|                                | unter-<br>suchte     | davon<br>pos. | unter-<br>suchte | davon<br>pos. | mittl.<br>Gehalt | unter-<br>suchte                | davon<br>pos.   |
|                                | Anzahl               |               | Anzahl           | > 80          | pmol/g<br>Gewebe | Anzahl                          | > 240<br>pmol/l |
| <hr/>                          |                      |               |                  |               |                  |                                 |                 |
| Endokrine Pankreas-<br>tumoren |                      |               |                  |               |                  |                                 |                 |
| Vipome                         |                      |               |                  |               |                  |                                 |                 |
| Primärtumoren                  | 9                    | 5             | 16               | 7             | 3760             |                                 |                 |
| Lebermetastasen                | 2                    | 2             | 2                | 1             | 7840             | 11                              | 7               |
| Insulinome                     |                      |               |                  |               |                  |                                 |                 |
| Primärtumoren                  | 10                   | 5             | 4                | 3             | 1680             |                                 |                 |
| Lymphknotenmeta-<br>stasen     | 2                    | 1             | 0                |               |                  | 3                               | 2               |
| Gastrinome                     |                      |               |                  |               |                  |                                 |                 |
| Primärtumoren                  | 4                    | 2             | 4                | 2             | 390              |                                 |                 |
| Lebermetastasen                | 3                    | 2             | 0                |               |                  |                                 |                 |
| Glucagonome                    |                      |               |                  |               |                  |                                 |                 |
| Primärtumoren                  | 3                    | 3             | 4                | 3             | 490              |                                 |                 |
| Lebermetastasen                | 0                    | 0             | 1                | 1             | 1760             | 6                               | 4               |
| <hr/>                          |                      |               |                  |               |                  |                                 |                 |
| T o t a l                      | 33                   | 20            | 31               | 17            | 2560             | 28                              | 18              |
| <hr/>                          |                      |               |                  |               |                  |                                 |                 |
| Kontrollpersonen               |                      |               |                  |               |                  |                                 |                 |
| Pankreas und Plasma            | 25                   | 25            | 8                | 8             | 400              | 14                              | 0               |
| <hr/>                          |                      |               |                  |               |                  |                                 |                 |

Tab.24 Daten über PP bei Patienten mit Pankreastumoren und bei  
Kontrollpersonen (Pol)

#### 1.1.7.2.3 Human Choriongonadotropin (HCG)

---

Human Choriongonadotropin gehört neben FSH, LH und TSH zur Gruppe der Glycoprotein hormone. Jedes dieser Hormone besteht aus zwei nicht identischen, nicht kovalent gebundenen Untereinheiten, der  $\alpha$ - und  $\beta$ -Kette, auch Glycoproteinprotomere genannt. Sie sind getrennt biologisch unwirksam. Alle Glycoproteine haben die  $\alpha$ -Kette gemeinsam, und nur die  $\beta$ -Kette trägt zur jeweiligen Hormonspezifität bei. Diese chemische und strukturelle Verwandtschaft der vier Hormone bedingt die teilweise nicht zu vernachlässigende Kreuzreaktionen auch von Antikörpern, die gegen die  $\beta$ -Kette des Hormons gerichtet sind, mit den anderen Glycoproteinen.

Außerhalb der Schwangerschaft sind, sofern spezifisch bestimmt, erhöhte HCG Serumspiegel beim Mann ein sicheres Indiz für das Vorliegen eines malignen Tumors. Führend sind hierbei maligne Hodentumoren oder extragonadale Keimzelltumoren. Bei der Frau stehen die Blasenmole, das Chorionkarzinom und Ovarialtumoren an erster Stelle. Aber auch nicht-trophoblastische Tumoren sind zur Synthese von HCG und/oder seiner freien Ketten befähigt.

So bestätigten mehrere Autoren (Ben, Bra73, Hei, Ros, Vai) erhöhtes HCG bei 11-50 % der Adenocarcinome des Pankreas; bei 20-69 % der Inselzellcarcinome (Insulinome) wiesen Braunstein, Kahn et al. (Bla, Bra73, Gos, Kah77, Obe81/3, Sei76) erhöhtes HCG nach. Ebenso war HCG bei 0-23 % der Magencarcinome erhöht (Bra73, Vai), bei 13 % der Dünndarmcarcinome (Ros), bei 0-20 % der Colorektalcarcinome (Bra73, Hei, Roy, Vai), bei 12,5 % der Carcinoiden (Ros), 7-50 % mit Mammacarcinom und bei 17-21 % der Hepatome (Cre, Bla). Erhöhte ektopische  $\alpha$ -HCG Produktion fand man bei 20-26 % mit Colorektalcarcinomen, 52 % mit Insulinomen, 16 % mit malignen Carcinoiden und bei 30 % mit Mammacarcinomen.

Ferner ist eine molekulare Heterogenität des Hormons und seiner Ketten beschrieben. Bei einer Vielzahl von Tumorpacienten enthielten Blut- oder Urinproben nicht nur HCG, sondern noch zusätzlich eine oder auch beide HCG-Untereinheiten. Einige Tumoren setzen nur freie  $\alpha$ - oder  $\beta$ -Untereinheiten frei.

Wahlstrom und Seppälä (Wah) fanden in Carcinoiden immunhistologisch neben der  $\alpha$ -Kette auch noch den Releasing Faktor LHRH. Auch Rosen konnte mit spezifischen Antiseren HCG- $\alpha$  identifizieren.

ren. Die Angaben über die Häufigkeit des Nachweises von HCG und seinen Ketten bei Carcinoiden und endokrinen Pankreastumoren schwanken zwischen 12,5 bis 69 % (Bla;Bra;Gos;Kah77;Obe81/3; Ros;Sei76). Nach Öberg und Wide (Obe81/3) gelingt der Nachweis bei malignen Inselzelltumoren sogar bei 85 % der Fälle. Öberg und Wide konnten eine gewisse Diskordanz im Sekretionsmuster zwischen den beiden Typen der endokrinen Gastrointestinaltumoren feststellen: die  $\alpha$ -Untereinheit ist vorwiegend bei den Carcinoiden erhöht, die  $\beta$ -Untereinheit dagegen bei Insulinomen. Sie fanden HCG- $\alpha$  bei 23 % der Patienten mit malignen Inselzelltumoren und 69 % mit Carcinoiden erhöht, während die entsprechende Häufigkeit des HCG- $\beta$  bei je 69 % und 8 % lag. Am häufigsten war demnach eine der beiden Untereinheiten erhöht, ganz selten beide. Nur ein Patient hatte eine Erhöhung des gesamten HCG-Moleküls. Ähnliche Häufigkeiten konnten auch andere Autoren beobachten.

Davon abweichende Daten brachten Blackman und Mitarbeiter (Bla) vor: die  $\alpha$ -Werte gingen bei 50 % der Männer (bzw 13 % der Frauen) mit Carcinoiden und 61 % (38 %) mit Insulinomen über die 95. Perzentile der entsprechenden Kontrollpopulation hinaus. Vergleichsweise dazu überstiegen HCG- $\beta$  die 95. Perzentile der entsprechenden Kontrollpopulation in 0 % (50 %) mit Carcinoiden und 6 % (19 %) mit Inselzelltumoren.

Die diskordante ektopische Produktion von  $\alpha$ - und  $\beta$ -Untereinheiten legte nahe, daß die Kombination beider Untereinheitenassays möglicherweise besser sei als eines der beiden allein angewandt. So ergaben sich mit einem der beiden oder mit beiden dieser erhöhten Untereinheiten als Marker Werte von 50 % bei Carcinoiden und 43-61 % bei Insulinomen. Damit erreichte die Sensivität bei der Entdeckung von Inselzellcarcinomen 61 % (38 %), bei Carcinoiden 67 % (38 %).

Da jedoch die Serumspiegel meist nur gering erhöht sind, ist eine sichere Differenzierung schwierig. Insbesondere liegen die  $\alpha$ -Serumspiegel in der Menopause im Bereich auch Tumor bedingter Serumspiegel. Bedingt nützlich sind  $\alpha$ -Spiegel bei Männern mit Inselzellcarcinomen und die HCG- $\beta$ -Spiegel bei Frauen mit Carcinoiden.

Gründe für diesen Geschlechtsunterschied könnten sein, daß den größeren Anteil an Tumorpatienten Männer ausmachen (73 %), obwohl ihr relativer Anteil an den Tumoruntergruppen beträchtlich

variiert. 85 % der Frauen waren bereits über 50 und somit klinisch und biochemisch im Stadium der Menopause.

Mc Carthy et al. berichteten entsprechend von erhöhten  $\alpha$ -Spiegeln bei sechs von sieben Gastrinomen (allerdings differenzierten sie nicht, ob die Gastrinome den Inselzelltumoren zugeordnet waren oder ihren Ursprung als "nicht klassisches Carcinoid" hatten).

Kahn (Kah77) und Seppälä (Sep) et al. untersuchten Inselzellcarcinome auf die Produktion von HCG und dessen Untereinheiten. Kahn stellte eine diskordante Sekretion fest, wobei er allerdings häufiger erhöhte  $\alpha$ -Spiegel alleine fand. Seppälä erhielt dagegen immer negative Ergebnisse bezüglich  $\beta$ -Untereinheiten und anderer Glycoproteine, fand aber zusätzlich wie beim Carcinoid neben erhöhten  $\alpha$ -Spiegeln auch erhöhte LRF-Werte.

Die Ursache für die diskordante HCG-Untereinheitenproduktion ist noch unklar. Bender stellte im Gegensatz zu der in der Literatur beschriebenen Erhöhung von HCG- $\alpha$  in Inselzelltumoren eine HCG- $\beta$  Produktion bei soliden Adenocarcinomen des Pankreas gegenüber, was wiederum die Unterschiede ihres Zellursprungs unterstreicht und für eine getrennte genetische Kontrolle spricht, die die Produktion von bestimmten Plazentapolypeptiden regelt.

Die meisten Untersucher betonen, daß im Falle eines benignen Tumors weder HCG noch eines der beiden Untereinheiten noch ein anderes Glycoprotein erhöht ist. Die Sekretion von HCG- $\alpha$  und  $\beta$ -Untereinheiten sind folglich spezifische Indikatoren für Malignität bei Patienten mit Inselzell- oder Carcinoidtumoren. (Kah) Quantitätsbestimmungen können auch in der Überwachung der Ansprechbarkeit auf eine Therapie nützlich sein - allerdings, da selten das komplette HCG sondern meist nur Untereinheiten erhöht sind, sind HCG- $\alpha$  und HCG- $\beta$  die einzigen Variablen, die eine Therapieüberwachung führen könnten. Die Notwendigkeit von spezifischen Radioimmunoassays für die Untereinheiten ist offensichtlich.

Zwar wurde auch im Extrakt menschlicher Normalgewebe wie Hypophyse, Leber, Colon usw. ebenfalls immunoreaktives Material gefunden, das mit immunologischen und biochemischen Methoden nicht von HCG unterscheidbar ist. Die physiologischen Serumspiegel von HCG und der freien  $\beta$ -Untereinheit sind jedoch so niedrig, daß die Spezifität der Bestimmung hierdurch nicht eingeschränkt ist.

### 1.1.7.3 Lokalisationsdiagnose von Insulinomen

---

Zur Lokalisation der meist sehr kleinen Tumoren müssen neben der allgemeinen apparativen Diagnostik zum Teil subtile Verfahren hinzugezogen werden: die selektive Venographie mit Peptidhormon-Bestimmung (s.S. 5 ). Basisuntersuchungen sind:

- Röntgen-Thorax in 2 Ebenen
- Sonographie des Abdomens
- Computertomographie des Abdomens

Zur Lokalisation der meist sehr kleinen Tumoren ist die übliche apparative Diagnostik wie Sonographie und CT wenig hilfreich. Die Arteriographie hat an Stellenwert verloren.

#### 1.1.7.3.1 Arteriographie des Pankreas

---

Nahezu ein Drittel der Betazelltumoren wird bei chirurgischer Inspektion oder Palpation trotz vollständiger Beweglichkeit des Pankreas nicht entdeckt. Auch der Ausgang einer blinden Pankreasresektion bleibt ungewiß. Nur 25-30 % der Insulinome können so entfernt werden (s. Tab.26). (Mad,Tur78)

Den Berichten zufolge wird bei 38-86 % der Patienten mit Hilfe der Angiographie eine exakte Lokalisationsdiagnose gestellt. Mit Hilfe von verfeinerten Techniken wie selektive Angiographie, Vergrößerungs- und Substraktionstechniken konnten Edis et al. bei 90 % der Patienten den Tumor lokalisieren. In der übrigen Literatur wird dabei der Prozentsatz nach Boijesen (Boi75) mit 70-80% angegeben. (Diese Häufigkeiten beziehen sich auf Patienten, bei denen zuvor schon eine erfolgreiche klinische und biochemische Diagnose des Insulinoms durchgeführt wurde.) Nach Clouse (77) und Fulton (75) sind Vergrößerungstechniken bei der Tumorlokalisierung hilfreich, aber nicht essentiell. Bei sehr kleinen Tumoren können sie jedoch manchmal angebracht sein. (Mad)

Die beiden wichtigsten Faktoren, die bei der Tumorlokalisierung mittels Angiographie eine Rolle spielen, sind die Größe des Tumors und dessen Vaskularisation (s. Abb.7). (Rob)

In der arteriellen Phase zeigt sich bei malignen Inselzelltumoren ein reichliches Netzwerk großer, stark gewundener und desorganisierter, pathologischer Gefäße. Durch die vermehrte Anzahl

| Autor             | Jahr | Inspektion     | blinde Resektion |
|-------------------|------|----------------|------------------|
| Breidahl et al.   | 1955 | 64/91 (70 %)   | 17/27 (63 %)     |
| Mors u. Rhoas     | 1960 | 288/453 (64 %) | 36/165 (21 %)    |
| Mengoli u. Wuesne | 1967 |                | 11/50 (22 %)     |
| Laroche et al.    | 1968 | 71/118 (60 %)  | 15/33 (45 %)     |

Tab.25 Häufigkeit bei der Entdeckung von Insulinomen durch chirurgische Inspektion und blinde Pankreasresektion

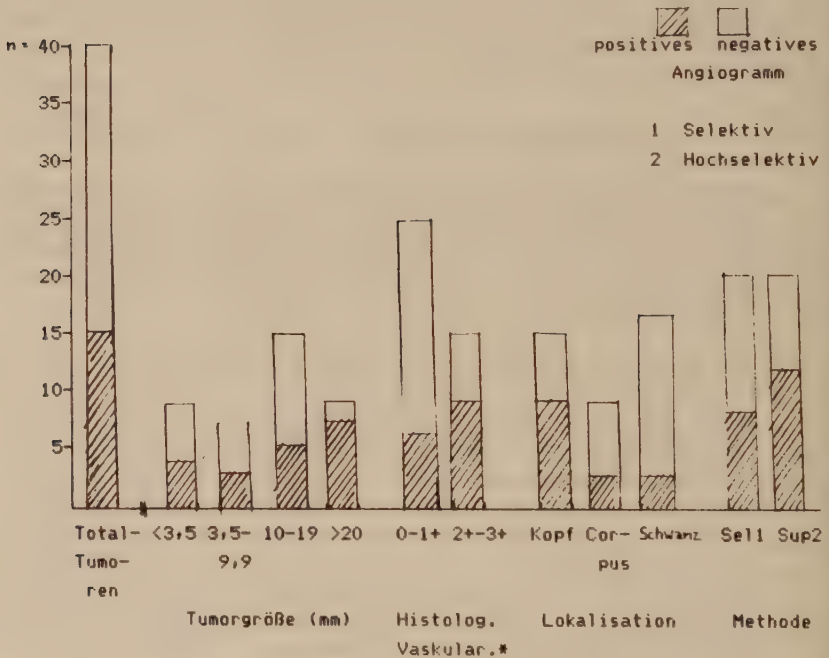


Abb.7 Angiographie bei Inselzelltumoren; Befunde bei 40 Fällen (Rob)

\* Klassifikation der Vaskularisation:

- 0 Medulläres Wachstumsmuster mit keinen Teleangiektasien
- 1+ Leichte Teleangiektasien in einer Fläche von weniger als 2 mm max. Durchmessers
- 2+ Prominente Teleangiektasien in einer Fläche von weniger als 5 mm max. Durchmessers bzw geringere Teleangiektasien in einer Fläche von mehr als 5 mm max. Durchmessers
- 3+ Auffallend ektatische Blutgefäße in einer Fläche von mehr als 5 mm max. Durchmessers

venöser Sinusoide wird von der kapillären bis in die späte venöse Phase Kontrastmittel mehr oder weniger homogen im Bereich des Tumors angereichert, was zur Bildung der sogenannten 'tumor-blushes' führt. Insulinome haben einen frühen venösen Abfluß und eine nicht homogene kapilläre Phase. Die Tumorgrenzen sind nicht genau definiert. Ähnlich stellen sich Lebermetastasen angiographisch dar. (Deu)

Die angiographische Unterscheidung zwischen benignen und malignen Inselzelltumoren kann schwierig sein, wenn vaskuläre Metastasen fehlen. Der benigne Tumor zeigt ein frühes feines retikuläres Netzwerk in der arteriellen Phase, das sich zu einer dichten, runden gut umgrenzten Läsion in der kapillären Phase entwickelt und so bis in die späte portovenöse Phase bestehen bleibt. Teilweise fällt auch eine Kalzifizierung der Tumoren auf. (Deu) Maligne Tumoren sind jedoch im allgemeinen größer, haben eine bessere Durchblutung und reichern länger Kontrastmittel an als benigne Tumoren. (Cop)

Die angiographische Untersuchung sollte alle Pankreasarterien einbeziehen; das bedeutet eine selektive Untersuchung der A. coeliaca sowie der A. mesenterica sup.. Manche Tumoren sind jedoch nur über eine hochselektive Kontrastinjektion in die A. splenica, hepatica, pancreatica dors., gastroduodenalis oder pancreatoduodenalis inf. darstellbar. Dadurch reichern zwar Inselzelltumoren mehr Kontrast an, jedoch auch das umliegende Gewebe. (Mad)

Man sollte bei der Angiographie einige Besonderheiten beachten. Es wurde von Tumoren berichtet, die sich im Kontrast voll darstellen, obwohl histologisch gesehen keinerlei Vaskularisation nachweisbar war. Andererseits konnte man keinen Tumor mit weniger als 3,5 mm im Durchmesser diagnostizieren - und zwar ohne Rücksicht auf die Vaskularisierung. In diesem Fall kann die Vergrößerungstechnik angebracht sein. (Rob)

Bei ungefähr 10 % der Fälle findet man mehr als einen Tumor. Ebenso schließt die Arteriographie die Koexistenz einer Adenomatose und/oder Inselhyperplasie nicht aus. Um Fehlermöglichkeiten bei der Tumorlokalisation besser abschätzen zu können, werden im folgenden die wichtigsten Ursachen der falsch negativen und falsch positiven Ergebnisse der Arteriographie dargestellt. (Mad)

Aus Überlagerungen anderer Strukturen können falsch negative Ergebnisse resultieren. In diesem Fall kann eine ergänzende Schrägaufnahme, stereoskopische Techniken oder Substraktions-techniken hilfreich sein. Auch Hypovaskularisierung vermag zu falsch negativen Ergebnissen beizutragen. Von weiterer Hilfe kann da - besonders bei kleinen Tumoren - die Vergrößerungstechnik sein. (Deu,Mad)

Zu den 5 % falsch positiven Ergebnissen können andererseits hyperplastische Lymphknoten um das Pankreas herum, besonders oberhalb des Corpus führen. Auch eine akzessorische Milz kann einen Pankreastumor im Pankreasschanz simulieren. Ebenso tragen ein in den Pankreaskopf penetrierendes Ulcus, Hämangiome des Pankreas, Metastasen, dann Fehlinterpretationen von Kontrastmittelakkumulationen im Pankreaskörper, Kontrastmittelanreicherung in der Milzvene oder Duodenalmucosa zu falsch positiven Ergebnissen bei. (Deu,Mad)

Schwierigkeiten in der Unterscheidung zu malignen Tumoren gibt es bei Pankreascystadenomen oder Cystadenocarcinomen, die beide ebenfalls reich vaskularisiert sind und gleichfalls eine inhomogene Kontrastanreicherung in der kapillären Phase haben. Selbst eine Entzündung im ehemaligen Tumorbett nach durchgeführter Operation kann ein ähnliches angiographisches Bild bieten. (Deu)

Deutsch et al. (Deu) schlüsselten in einem Zeitraum von 5 Jahren (1966-1971) 20 angiographisch untersuchte Patienten mit Verdacht auf Inselzelltumoren in positiv, falsch positiv, ähnliches Erscheinungsbild und negativ auf (s. Tab.26).

| Gruppe | Definition der Gruppe                  | Zahl der Patienten |
|--------|----------------------------------------|--------------------|
| A      | Chirurgisch bestätigter Inselzelltumor | 7                  |
| B      | Falsch positiv                         | 4                  |
| C      | Simulierender Inselzelltumor           | 4                  |
| D      | Negativ                                | 5                  |
| Total  | Alle Fälle                             | 20                 |

Tab.26 (nach Deutsch)

Ein den malignen endokrinen Inselzelltumoren ziemlich ähnliches angiographisches Erscheinungsbild zeigen benigne und maligne 'nonfunctioning' Inselzelltumoren. Ein solcher 'nonfunctioning' Tumor ist normalerweise größer als 5 cm im Durchmesser und hat in der Regel eine extensive Neo-Vaskularisation. Die Pankreasarterien sind aber selten durch Infiltrationen verdrängt und niemals bis zu dem Ausmaß, wie es bei typischen Pankreascarcinomen von vergleichbarer Größe zu beobachten ist. In der kapillären Phase gibt es eine starke Kontrastmittelakkumulation im Tumor. Die abführenden Venen erscheinen als dichte und oft frühzeitige Verschattung. Metastasen der Leber sind knotig und haben schließlich dieselbe hohe Dichte wie der Primärtumor. Selbst die in Inselzelltumoren häufig anzutreffende Kalzifizierung ist manchmal vorhanden und trägt auch wenig zur Differentialdiagnose bei. Sie haben im Grunde genommen dasselbe angiographische Bild und folglich kann nur die Krankengeschichte die endgültige Antwort geben. (Boi75,Deu)

Das Risiko der falsch positiven Ergebnisse hebt die Bedeutung einer sicheren klinischen Diagnose vor Durchführung einer Arteriographie hervor. (Mad)

#### 1.1.7.3.2 Selektive Katheterisierung mit Blutentnahme zur Hormonbestimmung

Mit der selektiven Katheterisierung und Blutentnahme zur Hormonbestimmung steht ein diagnostisches Verfahren zur Verfügung, mit dessen Hilfe eine exakte Lokalisation (prä- und/oder intraoperativ) eines hormonproduzierenden Tumors im Abflußgebiet der Vena porta möglich ist.

Das Verfahren beruht auf folgendem Prinzip: Die Tumorlokalisierung läßt sich aus der Demonstration viel höherer Insulinkonzentrationen in Venen aus dem Stromgebiet des Tumors als in Venen, die unbeteiligtes Pankreasgewebe drainieren, schließen. Die Blutentnahme von pankreatischem venösen Blut mit Assay für Insulin erlaubt die Lokalisation von winzigen Insulinomen (< 1cm) oder Arealen von Hyperplasie, die sonst durch die Arteriographie oder Palpation des Pankreas unentdeckt geblieben wären.

Bei der selektiven Katheterisierung kommen mehrere Methoden zur Anwendung:

- die perkutane transhepatische Katheterisierung der Pfortader und deren Pankreaswurzeln (PTP) (s. Abb. 8)
- die Katheterisierung der Milzvene (s. Abb. 9)
- die simultane Katheterisierung der Aorta, V. cava und der Pankreasvenen (Tripleverfahren).

Die retrograde Katheterisierung der Portalvene, wobei man über den transhepatischen Weg kommt, scheint eine genauere Lokalisation zu erlauben, vorallem wenn es sich um Tumoren im Pankreaskopf handelt. Mit dieser Methode erhält man Blut von kleineren Venen, die den Pankreaskopf, Körper und Schwanz drainieren.

Dagegen erlaubt die intraoperative anterograde Katheterisierung der Milzvene nur die Blutentnahme aus der Milzvene und ihren Ästen. Ein Nachteil bei dieser Methode ist, daß während des Operationsablaufs ein schnelles Insulinassay zur Verfügung stehen muß. Andererseits trägt die transhepatische Katheterisierung all die Risiken, die ansonsten eine perkutane Leberpunktion begleiten (z.B. intrahepatisches Leberhämatom). (Faj, Gla, Ing78, Lun

Im Falle eines Hormon-sezernierenden Insulinoms steigt die Insulinkonzentration in der ableitenden Vene abrupt an und führt so zu einer Lokalisationsdiagnostik, die eine eindeutige Zuordnung zu Kopf, Korpus und Schwanz erlaubt. Allerdings muß man auch manchmal mit einer spontanen Insulinausschüttung des Pankreas bei dem Untersuchungsvorgang rechnen. Zur besseren Differenzierung von spontaner Insulinausschüttung und zur Sicherung eines hormonsezernierenden Tumors scheint es daher empfehlenswert, parallel zu den Blutentnahmen aus dem Portalvenengebiet Kontrollproben aus der V. cubitalis zu entnehmen. Während sich bei einer kontinuierlichen Abgabe von Insulin aus dem Tumor die periphere Insulinkonzentration stets gleichbleibend verhält, äußert sich eine Spontanausschüttung in einem synchron dazu abzeichnenden peripheren Hormongipfel. (Bey)

Eine brauchbare Methode bei der Lokalisation von Insulinomen scheint die gleichzeitige Katheterisierung der Aorta, der V. cava und der Pankreasvenen mit Blutentnahme für Hormonassays zu sein. Diese Dreifachkatheterisierung scheint sich auch ebenso gut für Lokalisationsverfahren bei Rezidiven zu eignen; selbst ektopische Tumoren sind auf diese Weise auffindbar. (Ing78)

Die perkutane transhepatische Katheterisierung der Pfortader und Pankreasvenen mit Hormonbestimmung hat eine Sensivität von 80 %.

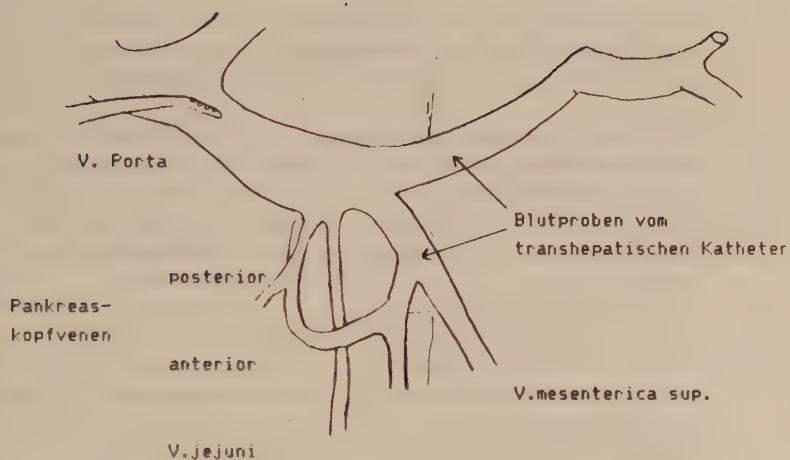


Abb.8 Blutprobenentnahme bei der perkutanen transhepatischen Katheterisierung (Tur)



Abb.9 Blutprobenentnahme bei der intraoperativen Katheterisierung der Milzvene (Tur)

Vorteilhafter ist die intraoperative Lokalisation mittels selektiver venöser Blutentnahme und Hormonschnellassay (ca. 20 Min) sowie Palpation und intraoperative Sonographie des Pankreas.

Die selektive Katheterisierung mit Blutentnahme zur Hormonbestimmung erwies sich in der Lokalisationsdiagnostik der Sonographie, Computertomographie und Arteriographie überlegen. Allerdings hängt die Genauigkeit dieses Verfahrens von der Spezifität und Sensivität des angewandten Radioimmunoassays ab. (Ing78)

#### 1.1.7.3.3 Leberszintigraphie

-----

Scanning der Leber, dem eine intravenöse Verabreichung von Technitium-Schwefel-Kolloid vorausgeht, kann kalte Areale aufgrund Lebermetastasen maligner Insulinome entdecken.

Die entgültige und abschließende Diagnose liegt erst nach Untersuchung des intraoperativ entnommenen verdächtigen Gewebes vor (s. Abb. 10).

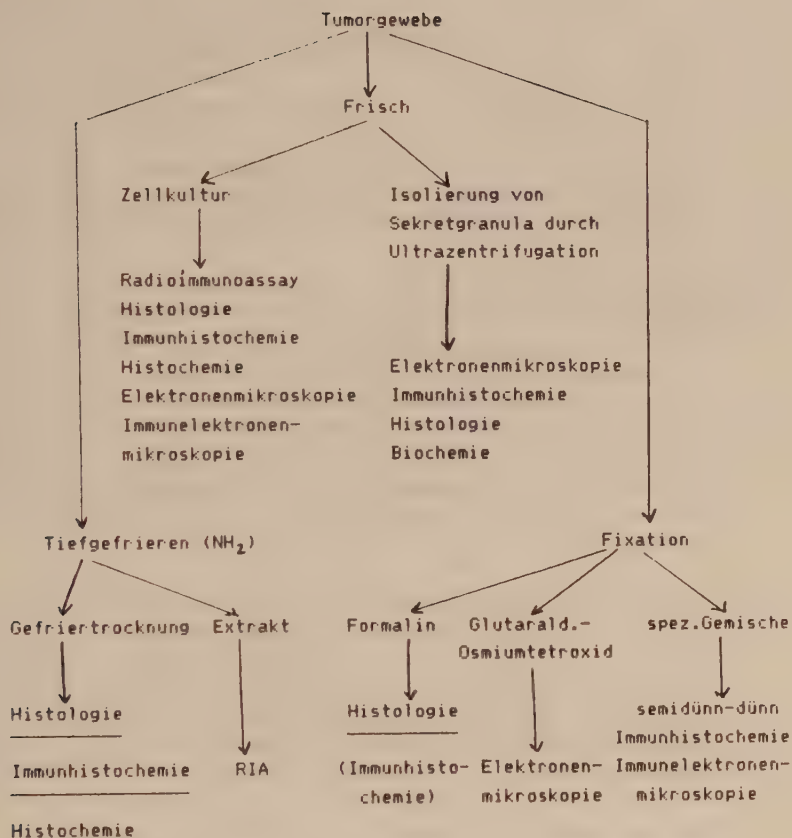


Abb.10 Aufarbeitung des Gewebes endokriner Tumoren des Magendarmtraktes und Pankreas. Unterstrichen: für die Diagnostik un- mittelbar wichtige Maßnahmen (Hei)

### 1.1.8 Differentialdiagnose

---

Hypoglycämische Zustände werden in zwei große Gruppen eingeteilt: die postprandialen (reaktiven) Hypoglycämien und die Nüchternhypoglycämien.

Bei der ersten Form tritt die Hypoglycämie reaktiv zu Mahlzeiten auf, während letztere erst nach einer Fastenperiode von einigen bis mehreren Stunden ausgelöst werden kann. Patienten mit Nüchternhypoglycämie können zwar zusätzlich noch eine reaktive Komponente aufweisen, andererseits sind aber die Patienten mit der reaktiven Form bei Nahrungsentzug symptomlos. Nüchternhypoglycämie bedeutet normalerweise, daß der Nüchternhypoglycämie ein identifizierbarer Krankheitsprozess zugrunde liegt, während es bei der reaktiven Hypoglycämie oft an einer organischen Ursache fehlt. (Har)

Die verschiedenen Ursachen der reaktiven bzw. Nüchternhypoglycämie sind in Tab. 27 bzw. Tab. 28 zusammengefaßt. Die Nüchternhypoglycämie kann wiederum unterteilt werden in Hypoglycämie aufgrund Glucoseunterproduktion bzw. Glucoseüberutilisation. Bei Kindern spielen als Ursachen hypoglycämischer Zustände hauptsächlich prä-, peri-, oder postnatale Erkrankungen (erworben oder hereditär) eine Rolle. Siehe dazu Tab. 29.

Bei Patienten, bei denen der Verdacht auf eine reaktive Hypoglycämie vorliegt, sollte man einen oralen 5-Stunden Glucose-Toleranztest durchführen. Blutzuckerspiegel, die während der zweiten bis zur fünften Stunde nicht normal ausfallen, sind umstritten. Ein Wert von 50 mg % wird als positiv gewertet, es bleibt aber zu bedenken, daß viele offensichtlich gesunde Personen noch niedrigere Werte erreichen können. Der einzige eindeutige diagnostische Test ist der Nachweis einer niedrigen Blutglucosekonzentration (weniger als 50 mg %) während spontan auftretender Symptome.

Patienten mit "Nichthypoglycämie" (Beklemmung) haben gewöhnlich während der Attacken leicht erhöhte Glucosekonzentrationen und zwar aufgrund der hyperglycämischen Wirkung von Adrenalin und Cortison, welche die Symptome auch induziert haben. (Har)

Eine seltene, bei fraglichem Insulinom aber stets in Betracht zu ziehende Ursache von Hypoglycämie sind Tumoren außerhalb des Pankreas, die Glucose in großer Menge metabolisieren oder ein

- I Alimentärer Hyperinsulinismus
- II Hereditäre Fructose-Intoleranz
- III Galaktosämie
- IV Leucinempfindlichkeit
- V Idiopathisch
  - A Echte Hypoglycämie
  - B "Nichthypoglycämie"

Tab.27 Ursachen postprandialer (reaktiver) Hypoglycämien (Har)

- I Primär auf Glucoseunterproduktion zurückzuführende Zustände
  - A Hormonmangelerscheinungen
    - 1 Hypophysenunterfunktion
    - 2 Nebennierenrindeninsuffizienz
    - 3 Katecholaminmangel
    - 4 Glucagonmangel
  - B Enzymdefekte
    - 1 Glucose-6-Phosphatase
    - 2 Leberphosphorylase
    - 3 Pyruvat-Carboxylase
    - 4 Phosphoenolpyruvat-Carboxylase
    - 5 Fructose-1,6-Diphosphatase
    - 6 Glycogen-Synthetase
  - C Substratmangel
    - 1 Ketotische Hypoglycämie der Kinder
    - 2 Schwere Mangelernährung, Muskelschwund
    - 3 Spätschwangerschaft?
  - D Erworbene Lebererkrankungen
    - 1 Leberstau
    - 2 Schwere Hepatitis
    - 3 Zirrhose
  - E Medikamente
    - 1 Alkohol
    - 2 Propanolol
    - 3 Salicylate
- II Primär auf Glucoseüberutilisation zurückzuführende Zustände
  - A Hyperinsulinismus
    - 1 Insulinom
    - 2 Exogenes Insulin
    - 3 Sulfonylharnstoff
    - 4 Immunerkrankung mit Insulinantikörpern
  - B Mäßige Insulinspiegel
    - 1 Extrapankreatische Tumoren
    - 2 Kachexie mit Fettschwund

Tab.28 Hauptursachen der Nüchternhypoglycämie (Har)

- 
- I Vorübergehende Hypoglycämie
    - A 'Small for date' Baby
    - B Frühgeburt
    - C Kind von toxämischer Mutter
    - D Kind von diabetischer Mutter
    - E Erythroblastose
    - F Perinatale Asphyxie
    - G Kältestress
    - H Respiratorisches Distress Syndrom
    - I Polycythämie
  - II Anhaltende Hypoglycämie
    - A Mangelnde Glucoseproduktion
      - 1 Begrenztes Substrat
        - a Ketotische Hypoglycämie
      - 2 Mangel an gluconeogenetischen Enzymen
      - 3 Gestörte Glycogenspeicherung
      - 4 Mangel an Insulinantagonisten
    - B Galactosämie
    - C Hereditäre Fructose-Intoleranz
    - D Leucinüberempfindlichkeit
    - E Insulinom, Nesidioblastose
- 

Tab.29 Ursachen neonataler und infantiler Hypoglycämie (Wis)

| Tumor                | Prozent |
|----------------------|---------|
| Mesenchymal*         | 64      |
| Hepatisch            | 21      |
| Nebennierencarcinome | 6       |
| Mischformen†         | 9       |

\* Mesotheliome, Fibrosarcome, Neurofibrome, Neurofibrosarcome, Reticulosarcome, Lymphosarcome usw.

† Anaplastisches Carcinom, Adenocarcinom des Magens und Colon, Pseudomyxom, Hypernephrom, Lymphom, Hämangiopericytom

---

Tab.30 Prozentzahlen der Hypoglycämie verursachenden Tumorarten (darin enthalten sind nur ektopische Hormonsyndrome; Insulinome, Nesidioblastosen usw. wurden ausgeschlossen) (Ode)

insulinähnliches, blutzuckersenkendes Peptid in das Blut abgeben (s.Tab. 30). Über 200 Patienten sind bekannt, die nicht-pankreatische Tumoren mesodermalen, epidermalen und endodermalen Ursprungs hatten. Hohe Serumspiegel an IRI konnte man allerdings nur bei zweien dieser Tumoren (je ein Bronchialcarcinoid bzw großes Fibrosarcom) nachweisen. Man fand jedoch bei einem Drittel dieser Patienten erhöhte Plasma-NSILA-S (nonsuppressible insulin-like activity, soluble in acid alcohol); Bestimmung durch Radiorezeptor Assay. Diese Geschwülste sind meistens leicht aufzufinden, weil sie sich durch ungewöhnliche Größe (Gewicht 1-9 kg) und ihren überwiegend abdominellen, speziell retroperitonealen Sitz auszeichnen. (Obt78,Sie)

Eine wichtige und häufige Differentialdiagnose zum Insulinom ist die artifizielle Hypoglycämie, die man hauptsächlich bei unsachgemäßer oder nicht angemessener Handhabung von Insulin oder Sulfonylharnstoff registriert. Mehrere diagnostische Tests führen dann weiter:

Patienten mit Insulinomen haben hohe Proinsulinkonzentrationen im Plasma ( $> 20\%$  des Gesamtinsulins). Bei Verabreichung von Insulin-Handelspräparaten oder Sulfonylharnstoff liegt vergleichsweise der Proinsulinspiegel im Normbereich. Auch anhand der C-Peptid-Konzentration kann man unterscheiden: ein niedriger Blutzucker, hoher IRI-Spiegel und eine relativ niedrige C-Peptid Immunreaktivität sind für eine artifizielle Hypoglycämie als Folge von Insulinverabreichung charakteristisch. Andererseits sprechen ein hoher Insulin- und ein dazu parallel hoher C-Peptidspiegel für endogenen Hyperinsulinismus. Ein weiterer differentialdiagnostischer Hinweis sind Insulinantikörper, die bei längerdauernder Insulinzufuhr vorhanden sein können, bei kurzfristig verabfolgtem Insulin jedoch noch nicht. (Faj)

Leider können jedoch auch Sulfonamide die Insulin- also auch die C-Peptid-Konzentration erhöhen. Um eine Hypoglycämie aufgrund Sulfonamideinnahme auszuschließen, sollte vor der Diagnosestellung Sulfonylharnstoff im Plasma und Urin überprüft werden. Bei Tolbutamideinnahme fällt ein weißer Niederschlag, das Carboxy-tolbutamid, aus. (Edi)

Die verschiedenen differentialdiagnostischen Kennzeichen des Insulinoms und der zwei Arten artifizieller Hypoglycämie sind in Tab. 31 dargestellt.

| Test                               | Insulinom       | Exogenes Insulin | Sulfonylharnstoff |
|------------------------------------|-----------------|------------------|-------------------|
| Plasma Insulin                     | hoch            | sehr hoch*       | hoch              |
| Insulin/Glucose Quotient           | hoch            | sehr hoch        | hoch              |
| Proinsulin                         | erhöht          | normal-niedrig   | normal            |
| C-Peptid                           | erhöht          | normal-niedrig+  | erhöht            |
| Insulin-Antikörper                 | nicht vorhanden | + vorhanden#     | nicht vorhanden   |
| Plasma- oder Urinsulfonylharnstoff | nicht vorhanden | nicht vorhanden  | vorhanden         |

\* Das Gesamtinsulin bei Insulinompatienten ist im Grundzustand selten über 200  $\mu$ U/ml und häufiger sogar viel niedriger. Werte über 1000  $\mu$ U/ml sprechen ganz für exogene Insulingabe.

+ C-Peptid kann absolut gesehen normal, aber im Verhältnis zu erhöhten Insulinwerten zu niedrig sein.

# Insulin-Antikörper müssen sich nach Gabe von erst einigen Injektionen besonders von gereinigtem Insulin noch nicht gebildet haben.

Tab.31 Differentialdiagnose von Insulinom und artifiziellm Hyperinsulinismus (Har)

## .1.9 Therapie

-----

### .1.9.1 Therapiestrategie

-----

Wenn der Primärtumor aufgefunden werden kann (das gelingt beim Insulinom in 80-90 % der Fälle), sollte der Tumor nach Möglichkeit radikal operiert werden. Bei Inoperabilität oder Metastasierung und Symptomatik durch das produzierte Polypeptid steht an erster Stelle die antihormonelle Therapie. Bei Versagen der Hormontherapie und bei symptomatischem Prozess der Erkrankung ist ein Versuch mit einer Polychemotherapie möglich: 5-Fluorouracil/Streptozotocin  $\pm$  Adriamycin ist die Standardtherapie für die endokrinen Pankreastumoren.

### .1.9.2 Chirurgische Therapie

-----

Bei Lokalisation des Tumors im Pankreaskopf oder im Schwanz bei einem Durchmesser unter 1 cm erfolgt die Enukleation, bei Tumoren im Corpus- und Schwanzbereich über 1 cm die distale Pankreatektomie.

Bei einem sicher malignen Insulinom wird die Tumorentfernung normalerweise zur palliativen Maßnahme, da die Metastasen weiterhin Insulin in die Blutbahn abgeben. Meist wird nur vorübergehend im Anschluß an die Operation ein symptomfreies Intervall geschaffen, die präoperativen hypoglycämischen Zustände setzen früher oder später dann doch wieder ein. Dieser Zeitpunkt reicht von einem Monat bis zu acht Jahren. (Fri82)

### .1.9.3 Strahlentherapie

-----

Von untergeordneter Bedeutung in der Therapie von malignen Insulinomen ist die Strahlentherapie. Über die Möglichkeiten der Neutronen-Therapie (gewöhnlich höhere Effektivität bei differenzierten Tumoren) liegen noch keine Ergebnisse vor.

#### 1.1.9.4 Medikamentöse Therapie

---

Eine medikamentöse Therapie ist bei der Mehrzahl der malignen Insulinome erforderlich, zumal sie nur gelegentlich durch eine Operation geheilt werden. Die medikamentöse Therapie umfaßt neben der Diät die antihormonelle und die antitumorale Therapie.

##### 1.1.9.4.1 Diät

---

Die Basis medikamentöser Behandlung von Insulinomen bleibt die Diät. Nicht selten können Patienten die Hypoglycämiesymptome eine Zeitlang vermeiden, indem sie die Zeitabschnitte zwischen den einzelnen Mahlzeiten verkürzen. Selbst wenn der Tumor durch Kohlenhydrataufnahme stimuliert werden mag, Insulin zu sezernieren, ist es nicht ratsam, insbesondere die Einnahme von Kohlenhydraten zu beschränken. Es sollten im allgemeinen eher langsam resorbierbare Formen von Kohlenhydraten zu sich genommen werden (Ausnahme: hypoglycämische Episoden). (Faj)

#### 1.1.9.4.2 Antihormonelle Therapie

---

##### 1.1.9.4.2.1 Diazoxid

---

Diazoxid (Proglycem) hat sich in der medikamentösen Therapie von sowohl malignen als auch benignen Insulinomen hervorragend bewährt. Die Wirkung der in den Betazellen kumulierenden Substanz besteht in einer direkten Hemmung auf die Insulin-Sekretion an der Betazelle; gleichzeitig führt es in verschiedenen Geweben zu einer Stimulation adrenerger Beta-Rezeptoren. Daneben stimuliert es die hepatische Gluconeogenese und senkt die periphere Glucoseutilisation.

Diazoxid kann oral (600 mg/die) oder i.v. (300 mg/die) verabreicht werden. Die Halbwertszeit ist 20 bis 30 Stunden. Diese Spanne liegt u.a. an der relativ starken Affinität zu Serumproteinen. In therapeutischen Konzentrationen sind ungefähr 90 % des Diazoxid an Albumin gebunden. Die Ausscheidung läuft über die Niere.

Da Diazoxid eine Natriumretention mit Hypertonie und Ödembildung induziert, sollten zusätzlich noch Benzothiadiazine verabreicht

werden. Die Benzodiathiazine verhindern nicht nur Ödeme, sondern haben auch einen synergistischen Effekt auf Diazoxid. Weitere Nebenwirkungen sind: Hypokaliämie; Hyperurikämie (bei Disposition); nephrotisches Syndrom; Hypotonie; Ketonurie; Hirsutismus (der Hirsutismus zwingt häufig bei Frauen zum Abbruch der Diazoxid-Therapie); Knochenmarksdepression mit Granulozytopenie und Thrombopenie im peripheren Blut; periphere Neuritis oder Empfindungsstörungen; Immunglobulinvermehrung Typ IgG; Ohrensausen.

Die Dosierung wird den klinischen Erfordernissen des Patienten angepaßt. Initial 5 mg/kg KG/die oral in Kombination mit Trichlormethiazid 2-8 mg/die. Eine Steigerung bis auf 600mg/die ist möglich; bleibt bei dieser Dosierung ein therapeutischer Effekt aus, bringen selbst höhere Dosierungen nichts. Etwa 5-10 % der Insulinpatienten (meist mit insulinproduzierenden Carcinoiden) sprechen überhaupt nicht auf die Diazoxidtherapie an (s.u.). Die Diazoxidtherapie ist eine Langzeittherapie.

#### 1.9.4.2 Glucocorticoide

100 mg/die Cortisonäquivalent wird bei hypoglycämischen Krisen oder als Retardpräparat für die Langzeittherapie eingesetzt.

#### 1.9.4.2.3 Somatostatin und Analoga

Somatostatin hemmt die Sekretion von zahlreichen Hypophysen- und gastroenteropankreatischen Hormonen. In einer Dosierung von 500-1000 µg/1-3 h kann Somatostatin den basalen Insulin- (und Glucagon)spiegel, auch im Tolbutamidtest, senken und den Glucosespiegel steigern. Die Wirkung hält allerdings nur bis ungefähr 1 Stunde nach Infusionsende an (Halbwertszeit des Somatostatin < 3 Min, die von geeigneten Analoga etwas länger).

Bezüglich der Wirksamkeit teilte Berchtold et al. (1976) die Insulinome in zwei Untergruppen ein: die mit reichlich gut-granulierten B-Zellen, trabekelartiger Anordnung der Zellen und einheitlicher Insulin-Immunfluoreszenz. Diese Insulinome gehen mit einer fast vollständigen Insulinsuppressibilität durch Diazoxid und Somatostatin einher. Die andere Gruppe hat vereinzelt gut-granulierte B-Zellen, eine medulläre Anordnung der Zellen und unregelmäßige Insulinimmunfluoreszenz und ist gegenüber Diazoxid- und Somatostatin-Hemmung unempfindlich.

Der gegenwärtige Gebrauch von Somatostatin ist z.Z. mehr von akademischem Interesse, da er noch zahlreiche praktische Probleme mit sich bringt: Verfügbarkeit, Kosten, Applikationsweg und mangelnde Selektivität.

Vorteilhafter im Gebrauch ist das SMS 201-995. SMS 201-995 ist ein Somatostatinanalogon mit einer kürzeren Peptidsequenz; es hat eine längere Wirkungsdauer und eine stärkere und selektivere Wirkung bezüglich der GH/Insulinhemmung als das Somatostatin.

Folgende Daten des SMS 201-995 im Vergleich zum Somatostatin sind bekannt:

- 10-60 fache GH-Sekretionshemmung
- 5-20 fache Glucagon-Sekretionshemmung
- 4 fache Insulin-Sekretionshemmung
- 3-6 fache Magensaft-Sekretionshemmung (Due)

Die Dosierung ist 0,05-0,1 mg s.c./2mal die. Man beginnt mit 0,05 mg/2mal die und steigert die Dosis dann abhängig von Toleranz und klinischer Ansprechbarkeit auf 0,1 mg/2mal die und wenn nötig sogar bis 0,2 mg/2mal die; die Verträglichkeit ist gut. Die optimale Dosierung ist schwer zu finden; man richtet sich dabei am besten nach Toleranz und klinischer Ansprechbarkeit. Nach Weil (Wei) betrug die Dauer der Therapie 3 Tage oder einige Monate.

Die Halbwertszeit des SMS 201-995 beträgt ungefähr 45 Min nach i.v. und 90 Min nach i.m. Injektion und ist damit 20 mal länger als beim Somatostatin. Subcutan appliziert werden die höchsten Blutspiegel nach 15-60 Min bei einer entsprechenden Halbwertszeit von ungefähr 2 Stunden erreicht. Die Wirkungsdauer ist 2-4 fach (i.v. oder i.m. appliziert) länger als beim Somatostatin. (Due)

Patienten (s.c. behandelt) mit excessiver Hormonsekretion des Magen-Darm-Traktes zeigen eine Verminderung der Hormonspiegel von wenigstens 50 % mit Rückgang der Symptome. Nach Absetzen der Therapie tritt kein Rebound-Phänomen auf. (Due)

Zur antihormonellen Therapie s. auch Tab. 32

### 1.9.4.3 Chemotherapie

#### 1.9.4.3.1 Indikationen zur Chemotherapie

- Bei symptomatischen, nicht operablen, lokalisiert oder metastasiert wachsenden, endokrinen Pankreascarcinomen sollte zuerst eine antihormonelle Therapie versucht werden. Da es sich oft um Mischtumoren handelt, müssen in der Regel mehrere Substanzen kombiniert werden.
- Bei nicht ausreichender oder fehlender Wirkung der antihormonellen Therapie oder
- Bei Metastasen oder progredientem symptomatischem Tumor ist ein Versuch mit antineoplastischer Chemotherapie sinnvoll.

#### 1.9.4.3.2 Streptozotocin

Streptozotocin ist das wirkungsstärkste (Erfolgsrate 40 %) Antitumormittel bei der Behandlung maligner Insulinome. Ist es intraarteriell lokal appliziert, kann man die direkte Wirkung auf den Tumor ausnützen; intravenös gegeben wirkt es systemisch. Streptozotocin hat ein breites Spektrum antibiotisch und natürlich vorkommender Nitroseharnstoffe, die eine selektive Zerstörung der B-Zellen des Pankreas bewirken. Streptozotocin kann sowohl die Hypoglycämie kontrollieren als auch eine meßbare Minderung der Tumorgroße und des Tumorumfangs bewirken. (Faj, Fri82)

Broder und Carter (Bro) untersuchten 52 Patienten hinsichtlich dieser beide Wirkungskomponenten des Streptozotocin (s. dazu Tab. 33 und 34):

Eine Ansprechdauer von mindestens 1 Monat war gefordert. Biochemische Ansprechbarkeit war meist auch mit einem meßbaren Tumorrückgang verbunden und umgekehrt. Kombiniert man die biochemische und die Tumoransprechbarkeit, so ergibt sich eine Ansprechrate auf Streptozotocin von circa 60 %. Patienten, die auf die Streptozotocintherapie ansprachen, hatten auch eine signifikant höhere Überlebensrate (95 %) einerseits gemessen an der 1-Jahres-Überlebensrate und anderseits an der mittleren Überlebensdauer von der Diagnose an bis zur letzten Kontrolle. (Bro)

Leider ist die Spezifität des Streptozotocin für die Betazellen nur relativ; die Toxizität wirkt sich auch auf die Nieren, die Leber und das hämatopoetische System aus (s. Tab. 33). Am stärk-

| Tumorphormone | Antihormonelle<br>Medikamentation | Dosierung                           |
|---------------|-----------------------------------|-------------------------------------|
| Insulin       | Diazoxid                          | 300-800 mg/die                      |
|               | SMS 201-995                       | 0,05-0,1 mg/2mal die                |
|               | Corticosteroide                   | 100 mg/die Cortison-<br>Äquivalente |
| Glucagon      | SMS 201-995                       | 0,05-0,1 mg/2mal die                |
|               | Diphenylhydantoin                 | 1 mg/die                            |
| VIP           | Indomethacin                      | -                                   |
|               | Lithium                           | -                                   |
|               | Corticosteroide                   | -                                   |
| Gastrin       | SMS 201-995                       | 0,05-0,1 mg/2mal die                |
|               | Cimetidin                         | 1200-2400 mg/die                    |
|               | Ranitidin                         | bis 4,5 g/die                       |
|               | Famotidin                         | 80 mg/die                           |
|               | Omepraxol                         | 20-100 mg/die                       |

Tab.32 Antihormonelle Therapie bei endokrinen Pankreastumoren

|                                  |       |
|----------------------------------|-------|
| Biochemische Ansprechbarkeit     | 64 %  |
| Meßbare Tumorsprechbarkeit       | 50 %  |
| Toxizität - renal                | 65 %+ |
| - hepatisch                      | 20 %  |
| - hämatologisch                  | 20 %  |
| Toxizität (Nausea und Erbrechen) | 98 %  |

+ Fünf Todesfälle aufgrund Nierenversagens (bei 52 Patienten)

Tab.33 Chemotherapie bei metastasierenden Inselzellcarcinomen  
- Anwendung von Streptozocin (Bro)

|                                     | endokrin aktive Tumoren |    | nicht endokrin aktive Tumoren |    |
|-------------------------------------|-------------------------|----|-------------------------------|----|
|                                     | Patienten-<br>zahl      | %  | Patienten-<br>zahl            | %  |
| <b>Biochemische Ansprechbarkeit</b> |                         |    |                               |    |
| Vollständige Ansprechbarkeit        | 10/39                   | 26 |                               |    |
| Gute Teilansprechbarkeit            | 11/39                   | 28 |                               |    |
| Schlechte Teilansprechbarkeit       | 4/39                    | 10 |                               |    |
| Nur subjektive Ansprechbarkeit      | 1/39                    | 2  |                               |    |
| Keine Ansprechbarkeit               | 13/39                   | 33 |                               |    |
| Total                               | 25/39                   | 64 |                               |    |
| <b>Meßbare Tumoransprechbarkeit</b> |                         |    |                               |    |
| Vollständige Ansprechbarkeit        | 5/30                    | 17 | 1/8                           | 13 |
| Gute Teilansprechbarkeit            | 6/30                    | 20 | 1/8                           | 25 |
| Schlechte Teilansprechbarkeit       | 4/30                    | 13 | 2/8                           | 25 |
| Keine Ansprechbarkeit               | 15/30                   | 50 | 3/8                           | 37 |
| Total                               | 15/30                   | 50 | 5/8                           | 63 |

Tab.34 Ansprechbarkeit auf Streptozotocin bei Patienten mit metastasierenden Inselzellcarcinomen (Bro)

sten betroffen sind die Nierentubuli und begrenzen dadurch die zu verordnende Menge des Medikaments. Die Norm ist 1-2 g/m i.v. pro Woche. (Bro)

#### 1.9.4.3.3 Induktionsschemata

##### 5-Fluorouracil/Streptozotocin

5-Fluorouracil 400 mg/m i.v. Tag 1-5  
 Streptozotocin 500 mg/m i.v. Tag 1-5  
 Wiederholung Tag 43

##### 5-Fluorouracil/Streptozotocin/Adriamycin

5-Fluorouracil 600 mg/m i.v. Tag 1 8 29-36  
 Streptozotocin 500 mg/m i.v. Tag 1 8 29 36  
 Adriamycin 40 mg/m i.v. Tag 1 - 29  
 Wiederholung Tag 57 (d.h. alle 8 Wochen)

1.1.9.4.3.4 Erhaltungstherapie/Konsolidierungstherapie: entfällt

1.1.9.4.3.5 Rezidivtherapie

Es gibt keine etablierte Chemotherapie für primäre oder sekundäre Chemotherapieversager.

1.1.9.4.3.6 Maßnahmen zur Therapiekontrolle und Überwachung der

Toxizität

Da bei den symptomatischen endokrinen Pankreastumoren häufig nicht meßbare Tumoren vorliegen, muß die Beurteilung des Therapieerfolges vor allem am Verhalten der spezifischen Laborparameter (Polypeptidhormone) erfolgen.

1.1.9.5 Weitere therapeutische Maßnahmen

Die therapeutische Embolisierung von Inseltumoren ist höchstwahrscheinlich nicht von großem Nutzen, da die endarterielle Versorgung des Tumors gering ist. (Fri82) Eine dosierte passagere Embolisierung über einen implantierten, arteriellen Katheter mit Mikrosphären ist bei Lebermetastasen möglicherweise nützlich.

Die Entwicklung von Isotopenträgern mit einer Affinität zu Inselzellen ist abzuwarten, bevor Isotopenstrahlung als therapeutisches Mittel der Wahl in Frage kommt.

1.1.10 Verlauf und Prognose

Trotz der charakteristischen klinischen Merkmale bleibt die Krankheit oft jahrelang undiagnostiziert. 20 % der Patienten werden erst nach 5 Jahren und nur 34 % im ersten Jahr diagnostiziert. Die Verzögerung bei der Diagnosestellung beträgt im Durchschnitt 2-3 Jahre, die Zeitspanne bei den verschiedenen Patienten im einzelnen wird mit 0-20 Jahren angegeben. Das mag wohl daran liegen, daß viele Patienten in erster Linie neurologische und psychiatrische Störungen bieten und in diesem Sinne fehl-diagnostiziert und behandelt werden. (Dor,Gie,Mac)

Die Symptome treten in den meisten Fällen, d.h. bei 72 % (von 69 untersuchten Fällen) anfangs mit relativ geringer Intensität auf. Häufigkeit und Stärke der hypoglycämischen Anfälle nehmen aber dann fortlaufend zu. 24 % der Patienten erleben ein akutes, plötzliches Auftreten der Hypoglycämie und bei nur 4 % ist ein schleichender Beginn mit nur geringem Intensitätsanstieg zu beobachten. Die hypoglycämischen Anfälle können mitunter durch symptomfreie Intervalle von mehreren Monaten getrennt sein.

Es ist bezeichnend für das maligne Insulinom, daß sehr früh Metastasen auftreten. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung sind bei 79 bis über 90 % der Patienten Metastasen nachweisbar. Die Primärmetastasierung erfolgt zu 94 % in die Leber, regionäre Lymphknoten sind zu 39 % und sonstige Organe (vorwiegend Retroperitonealraum und Nebennieren) zu 27 % betroffen.

Ein Drittel der Patienten hatte Rezidive, die mehr als 5 Jahre nach der Primäroperation auftraten. Manchmal ist ein Lokalrezidiv gar nicht vorhanden, sondern nur Metastasen.

Die Überlebenszeit ist durchschnittlich mit knapp 7 Jahren ab Symptombeginn und mit knapp 4 Jahren nach Erstoperation anzusetzen. Es gab allerdings auch Patienten mit einer Überlebenszeit von 15 Jahren. Angesichts der sehr unterschiedlich langen Verläufe maligner Insulinome ist es schwierig, allgemeingültige Aussagen über die Prognose dieser Erkrankung zu machen.

Der klinische Verlauf eines malignen Insulinoms hängt in Anbetracht des langsamen Tumorwachstums weniger vom Tumoreignis selbst, als vielmehr von den damit verbundenen Sekundärsymptomen ab. Hier ist vorwiegend die Hypoglycämie zu nennen, ferner solche Faktoren, wie sie im allgemeinen bei invasivem Tumorwachstum vorkommen.

43 % verstarben im hypoglycämischen Koma. Das stellt die Bedeutung und ursächliche Beteiligung der unkontrollierbaren Hypoglycämie an der klinischen Prognose heraus. Die Prognose verbessert sich jedoch entscheidend durch therapeutische Maßnahmen, wie aus der Verlängerung der mittleren Überlebensdauer in den letzten Jahren entnommen werden kann. (Dor)

## 1.2 DAS GASTRINOM (ZOLLINGER-ELLISON-SYNDROM)

---

### 1.2.1 Häufigkeit

---

Gastrinome, die die Hauptursache des ZES sind, repräsentieren 20-25 % der endokrinen Pankreastumoren. Andererseits hat nur einer von 100 oder 1000 Patienten mit peptischen Ulcera ein Gastrinom. Das Verhältnis Männer zu Frauen ist normalerweise ungefähr 3:2. Der Häufigkeitsgipfel liegt im 5. Lebensjahrzehnt, die Altersspanne der Patienten reicht aber vom 7. bis 90. Lebensjahr. (Weil)

Gastrinome liegen in 70-80 % der Fälle im Pankreas (s.Tab. 35). 30-60 % dieser Pankreasgastrinome sind solitär, und die meisten davon sind im Pankreaskopf oder -schwanz lokalisiert (Verhältnis Kopf: Corpus: Schwanz = 4:1:4). In ungefähr 30 % der Fälle sind zwei Pankreasareale betroffen und in ungefähr 20 % drei. (Weil) Extrapankreatisch gelegene Gastrinome kommen in 20-30 % der Fälle vor: Beim Erwachsenen sind die meisten G-Zellen im Magen-antrum enthalten, jedoch entwickelt sich nur sehr selten dort ein Gastrinom. Dagegen sind 10-20 % der Gastrinome in der Duodenalwand lokalisiert, die aber wiederum weit weniger G-Zellen als das Antrum enthält (s.Tab. 36). (Weil) Ferner kommen als sehr seltene Lokalisation von Gastrinomen außerhalb des Pankreas Gallengang, Leber und Lymphknoten in Frage. (Whl)

In 10-15 % der Fälle, wo ein Verdacht auf ein Gastrinom vorlag, fand man nur eine Inselzellhyperplasie. Das jedoch schließt die Existenz eines nicht entdeckten Gastrinoms nicht aus. (Weil)

Diese Vermutung läßt sich durch folgende Befunde stützen:

- Selbst bei gesicherten intra- und extrapankreatischen Gastrinomen läßt sich eine Inselhyperplasie nachweisen.
- Eine Hypergastrinämie kann nach Entfernen eines Pankreas mit Inselhyperplasie fortbestehen.
- Gastrinzellen konnten in hyperplastischen Inseln nicht nachgewiesen werden. (Klo79)

Eine Hypergastrinämie mit ähnlicher, wenn auch abgeschwächter klinischer Symptomatik findet man bei der sogenannten antralen G-Zellhyperplasie, die auch als ZES Typ I bezeichnet wird und auf diagnostischem Wege eindeutig vom Gastrinom als Ursache des ZES zu trennen ist (s.S. 9). Es handelt sich hier weniger um

|                     | intrapankreatisch  | extrapankreatisch |
|---------------------|--------------------|-------------------|
| Lokalisation        | 70-80 %            | 20-30 %           |
| Solitäres Auftreten | 40-60 %            | >90 %             |
| Multiples Auftreten | 40-60 %            | selten            |
| mit MEA I           | 10-15 %            | ?                 |
| Tumorgröße          | 1-4 cm             | 1-1,5 cm          |
| Malignität          | 60-70 %            | >90 %             |
|                     | (solitäre Tumoren) |                   |
|                     | >90 %              |                   |
|                     | (multiple Tumoren) |                   |
|                     | <50 %              |                   |
|                     | (bei MEA I)        |                   |

Tab.35 Morphologische Kriterien von Gastrinomen (Klo79)

|                               |         |        |  |
|-------------------------------|---------|--------|--|
| Pankreas (n = 426)            |         |        |  |
| multipl oder metastatisch     | 296/624 | (47 %) |  |
| koexistente Inselhyperplasie  | 21/624  | ( 3 %) |  |
| Solitärtumor                  | 109/624 | (26 %) |  |
| Duodenalwand (n = 103)        |         |        |  |
| mit Metastasen                | 50/103  | (49 %) |  |
| koexistente Inselhyperplasie  | 5/103   | ( 5 %) |  |
| Duodenalwandtumor             | 45/103  | (44 %) |  |
| Inselhyperplasie allein       | 40/624  | ( 6 %) |  |
| Metastasierender Tumor allein | 55/624  | ( 9 %) |  |

Tab.36 Lokalisation von Gastrin-produzierenden Tumoren bei 624 Patienten mit ZES (Fox)

eine reine Hyperplasie, als vielmehr eher um eine echte Autonomie der antralen G-Zellen. (Neu)

In 10-25 % (Klo) bzw 30-50 % (Mac) liegt außerdem noch eine multiple endokrine Adenomatose Typ I (MEA I) vor. (Zur MEA I gehören Tumoren der Nebenschilddrüse, des endokrinen Pankreas, des Hypophysenvorderlappens, des endokrinen Magen-Darm-Traktes sowie Bronchialtrakts, evt auch der Nebennierenrinde und Schilddrüse.)

### 1.2.2 Pathologische Anatomie

---

Intrapankreatische Gastrinome haben im Durchschnitt einen Durchmesser von 1-4 cm, extrapankreatische von 1-1,5 cm. Die Größe variiert von 2 mm im Durchmesser bis 20 cm. Gastrinome zeigen einen soliden Tumoraufbau, der mit (pseudo)glandulären Formationen einhergehen kann. Das Stroma ist gewöhnlich gut durchblutet, manchmal etwas sklerös oder sogar mit Kalkeinlagerungen. Gastrinome haben lichtmikroskopisch Ähnlichkeiten mit Carcinoidtumoren und können, besonders wenn sie in der Magen- oder Dünndarmmucosa entstehen, fälschlich für Carcinoide gehalten werden. Zur Peripherie hin und im nicht vom Tumor betroffenen Teil des Pankreas beobachtet man in der Regel eine Zunahme in der Zahl und Größe der Inseln. (Klo79,Mat)

Nur etwa 10-20 % der Gastrinome sind aus typischen G-Zellen aufgebaut. Die übrigen Tumoren setzen sich aus folgenden Zelltypen zusammen:

- einzelne, wenig differenzierte G-Zellen neben differenzierten PP-, A- oder B-Zellen bzw undifferenzierten Zellen mit atypischen Granula
- undifferenzierte Zellen mit einzelnen PP- oder A-Zellen
- nur undifferenzierte, vielfach agranuläre Zellen. (Klo79)

Daraus ist abzuleiten, daß neben wenigen monohormonalen Gastrinomen zahlreiche (mehr als 50 %) multihormonale Gastrinome auftreten, in denen immunhistochemisch PP-, Glucagon-, Insulin- und Somatostatin-Zellen bzw deren Sekretion nachgewiesen werden konnten. Selbst Serotonin-, ACTH und HGH produzierende Gastrinome werden erwähnt (s. auch Tab. 16 und 17). Klinisch tritt diese Multihormonalität nur selten in Erscheinung. (Kle,Klo79, Lar78,Sun78,Sun79)

Gastrinome (sowohl intra- wie auch extrapankreatische) sind oft mit einer ausgeprägten Hyperplasie aller endokriner Zelltypen der Pankreasinseln verbunden; nicht mit einbezogen in diese Hyperplasie sind jedoch die Gastrinzellen.

### 1.2.3 Stadieneinteilung

---

Es liegt keine allgemein gebräuchliche Stadieneinteilung für die endokrinen Pankreastumoren vor. Die Mehrzahl der Gastrinome ist maligne, die Angaben schwanken allerdings zwischen 60 und 90 %. Bei Gastrinomen im Rahmen der MEA I soll die Malignitätsrate niedriger sein, bei extrapankreatischen höher (s.Tab. 35). (Wei, Klo79,Whl) Bis zu 75 % der Pankreas- und 50 % der duodenalen Gastrinome haben zum Zeitpunkt der Diagnosestellung Metastasen. Damit verschlechtert sich die Prognose entscheidend. Das Tumorstadium ist ansonsten sehr langsam und Gastrinome mit einem Durchmesser kleiner als 1cm zum Zeitpunkt der ersten Vorstellung sind nicht selten. (Wei) Die Gastrinome metastasieren vorwiegend in die regionalen Lymphknoten und in die Leber, seltener ins Peritoneum, in die Milz, Knochen, Haut oder ins Mediastinum. (Har) Metastasen gemischter Tumoren setzen sich nicht unbedingt aus dem für das klinische Bild verantwortlichen Zelltyp zusammen. (Std)

### 1.2.4 Biochemie und Physiologie des Gastrins

---

Gastrin ist ein lineares Polypeptid-Hormon, das zu Beginn der 60er Jahre von Gregory isoliert und synthetisiert wurde. (Wis) Gelchromatographisch kann Gastrin in fünf Hauptkomponenten fraktioniert werden, die alle das gemeinsame, bioaktive COOH-endige Tetrapeptid Trp-Met-Asp-Phe-NH<sub>2</sub> enthalten. Die verschiedenen Molekulargewichte der einzelnen Komponenten führen zu quantitativen Unterschieden in der Bioaktivität des Gastrins. (Reh80)

Die Gastrinkomponente I hat ein Molekulargewicht ähnlich dem Progastrin. Die Komponenten II, III und IV entsprechen je dem Gastrin-34 ('big-Gastrin'), Gastrin-17 ('little Gastrin') und Gastrin-14 ('mini-Gastrin'). Etwa 90 % der gesamten Gastrinimmunreaktivität geht auf die Komponenten II und III zurück. Es konnte als fünfte Komponente das Tetrapeptid selbst isoliert werden. (Das früher angeblich isolierte 'big-big-Gastrin' stellte sich als Artefakt heraus.) (Std)

Alle der vier größeren Gastrinkomponenten zirkulieren im Blut. Im Zustand der Normogastrinämie überwiegen die Komponenten II und III, während I und II meist bei Hypergastrinämie vorherrschen.

Das Hauptmuster in der Zusammensetzung der Gastrinkomponenten im Serum von ZES-Patienten unterscheidet sich nicht wesentlich von dem, wie es bei Gesunden oder Ulcuspatienten vorkommt. Gelegentlich herrscht jedoch bei einzelnen Patienten eine einzige Komponente vor. Wenn man eine Gastrinbestimmung durchführt, ist die Kenntnis der Assayspezifität mit Rücksicht auf die verschiedenen Gastrinformen unerlässlich, und man sollte ein Antiserum bevorzugen, das alle Komponenten mit äquimolarer oder beinahe äquimolarer Stärke bestimmt. (Std)

Gastrin wird zusätzlich zu den endokrinen, gastrointestinalen Zellen (diese G-Zellen liegen hauptsächlich in der Antrummucosa, seltener im Duodenum und Jejunum, und nur im pathologischen Zustand in Pankreasinseln) auch in Neuronen synthetisiert (s.Tab.8). Man fand Gastrin auch im Hypothalamus, in der Neurohypophyse und in Vagusnerven. Die Hauptkomponenten im Gewebe sind wie im Blutkreislauf Gastrin-34 und Gastrin-17. Im Antrum dominiert Gastrin-17 zu 90 %; ebenso kann man dort Tetragastrin in hohen Konzentrationen nachweisen. (Reh80,Std)

Der physiologische Hauptstimulus der endokrinen Gastrinstimulation ist die Mahlzeit. Proteine, Peptide und Aminosäuren haben eine direkte Wirkung auf die Gastrin enthaltenden Zellen; Kohlenhydrate dagegen nicht. Cholinerge Innervation spielt bei der Gastrinsekretion anscheinend eine geringe Rolle, denn der Vagus beeinflusst Gastrin nur indirekt und unbedeutend (s.Tab.37 und Abb.11). (Std)

| Gastrinanstieg              | Gastrinabfall | Kein Einfluß  |
|-----------------------------|---------------|---------------|
| Scheinmahlzeit              | Magensäure    | Fette         |
| Aminosäuren (oral)          | Hyperglycämie | Kohlenhydrate |
| Peptide (oral)              | Somatostatin  |               |
| Calcium                     | Sekretin      |               |
| Bombesin                    | Glucagon      |               |
| PGE <sub>1</sub>            | GIP           |               |
| Insulin induz. Hypoglycämie | VIP           |               |
| Acetylcholin                | Calcitonin    |               |
| Atropin                     |               |               |
| Vagusstimulation            |               |               |
| Vagotomie                   |               |               |
| ß-Adrenergica               |               |               |

Tab.38 Faktoren, die Einfluß auf die Gastrin-Sekretion haben (Wis)

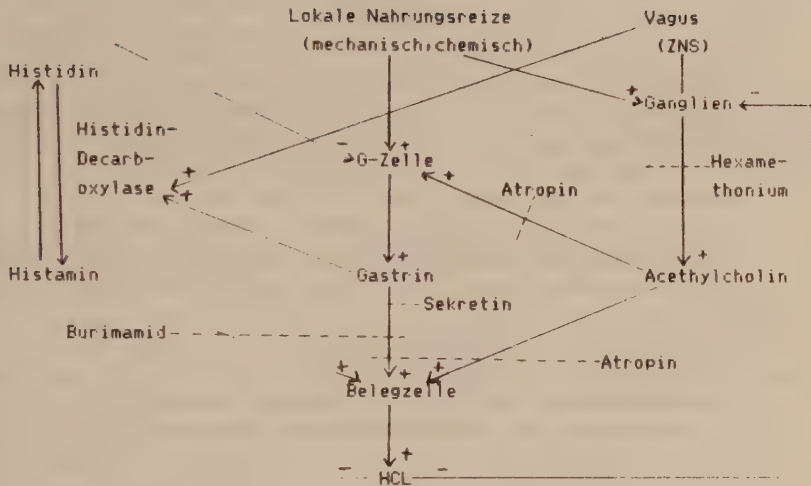


Abb.11 Schematische Darstellung zur Beeinflussung der Belegzellsekretion. Die Wirkung einer Vaguserregung kann entweder durch Ganglienblockade (Hexamethonium) oder peripher an der G-Zelle sowie an der Belegzelle durch Atropin gehemmt werden. Während die Histaminwirkung auf die Belegzelle nur durch einen spezifischen H<sub>2</sub>-Rezeptorblocker (Burimamid) aufgehoben wird, wird die Gastrinwirkung auf die Belegzelle durch Sekretin, Burimamid und Atropin antagonisiert (nach Schmidt, Thews)

1. Sekretionssteigerung von Magensaft und Pepsin
2. Wachstumssteigerung der Säure sezernierenden Magenmucosa
3. Sekretionssteigerung von Pankreasenzymen
4. Steigerung der Wasser- und Elektrolytsekretion im Magen, Pankreas, Leber und Brunnerschen Drüsen
5. Steigerung der Wasser- und Elektrolytaborption im Dünndarm
6. Glatte Muskulatur:
  - a. Stimulation der Kontraktion des unteren Ösophagus sphinkters, Magens, Dünndarms und der Gallenblase
  - b. Relaxation der Pylorusmuskulatur, Ileocäcalklappe und des Sphinkter oddi
7. Abnahme der Glucoseabsorption im Jejunum
8. Sekretionssteigerung von Insulin, Acetylcholin, Somatostatin u. PP

Tab.38 Wirkungen des Gastrins (Wis)

Neben der endokrinen wird auch eine exokrine Sekretion diskutiert, denn Gastrin ist auch im Magensaft vorhanden. Diese exokrine Sekretion wird über den Mageninhalt reguliert. Da Gastrin im ZNS und den peripheren Nerven nachweisbar ist (s.o.), kann man auch an eine neurokrine Sekretion denken. Ebenso hält man wie bei anderen gastrointestinalen Hormonen für möglich, daß speziell die verstreuten G-Zellen ihre Nachbarzellen direkt über eine parakrine hormonale Sekretion beeinflussen könnten. (Std)

Die Hauptwirkungen des Gastrins sind:

- Stimulation der Salzsäuresekretion
- trophischer Effekt auf das Parietalzellwachstum
- Stimulation der Darmmotilität des Antrums

Weiter Gastrinwirkungen sind in Tab. 38 aufgeführt.

#### 1.2.5 Pathophysiologie des Gastrins

---

Rehfeld (Reh80) untersuchte die Wirkung der verschiedenen molekularen Gastrinformen auf die Insulin- und Glucagonfreisetzung. In physiologischen Mengen ( $10^{-44}$  und  $10^{-40}$  M) induzieren alle vier Gastrinkomponenten die exokrine Pankreassekretion. In Konzentrationen über  $10^{-40}$  M jedoch, wie sie unphysiologischerweise beim ZES angetroffen werden, stimulieren die vier größeren Komponenten die Sekretion von Insulin und Glucagon.

Verglichen mit den vier größeren Gastrinformen hat das kürzlich entdeckte Tetrapeptid eine viel stärkere Wirkung auf die Sekretion sowohl von Insulin als auch von Glucagon. Dagegen zeigt das Tetrapeptid selbst in hohen Dosen keinerlei Wirkung auf die exokrine Sekretion.

Die Wirkung des Gastrins variiert daher mit der Spezifität der einzelnen Molekularformen: die größeren molekularen Formen stimulieren hauptsächlich die exokrine Sekretion, wogegen die kleine Tetrapeptidform Hauptstimulus für die Inselzellsekretion ist. Folglich spielt dieses endogene Tetrapeptid höchstwahrscheinlich eine zentrale Rolle bei der Regulation von Inselzellhormonen beim Menschen, wobei es keineswegs nur die akute Sekretion der Inselzellhormone beeinflussen muß. Ferner scheint zusätzlich noch eine lokale neurokrine Tetrapeptidfreisetzung das Inselzellwachstum zu regulieren. Folgende Befunde sprechen für die genannte Hypothese:

- Gastrin-CCK-Peptide sind bekanntlich die stärksten Wachstumsregulatoren von Darm und exokrinen Pankreas.
- Eine Gastrinhypersekretion ist mit Inselzellhyperplasie, Hyperinsulinismus und gestörter Glucosetoleranz verbunden. Diese Insulin- und Glucagonhypersekretion, begleitet von Blutzuckeranstieg, kann man ebenso bei Gesunden durch exogene Gastrin-17-Infusion induzieren.

Das ZES zeigt bezüglich der Tetrapeptidregulation der Insulin- und Glucagonsekretion folgenden Wirkungsmechanismus: Vermutlich stört die Hypergastrinämie die Inselzellhormonsekretion, da die im Blut transportierten größeren Molekularformen von Gastrin, wie sie ja beim ZES überwiegend auftreten, in grossem Ausmaß an die Tetrapeptidrezeptoren der Inselzellen gebunden sind. Da die größeren Gastrinformen signifikant weniger auf die Insulinsekretion (dafür aber um so mehr auf die exokrine Sekretion!) wirken als die Tetrapeptide, kann die lokale neuroendokrine Regulation und damit die Insulinfreisetzung dem Bedarf nicht entsprechen. Damit wird sie unzureichend, sobald die Rezeptoren durch die größeren Gastrinformen besetzt sind. Diese verminderte Insulinsekretion kann die Glucosetoleranz - wie bei schwerer Hypergastrinämie - herabsetzen. (Reh80)

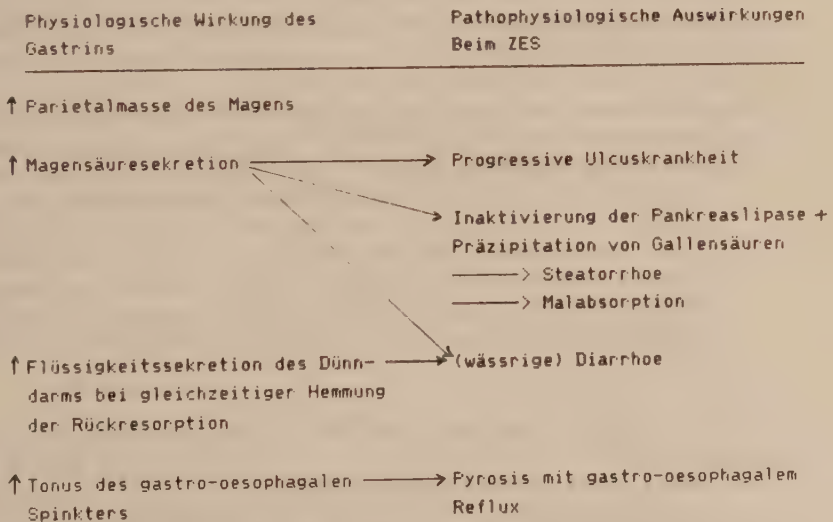


Abb.12 Physiologische und pathophysiologische Wirkungen des Gastrins beim ZES (Neu)

### 1.2.6 Klinische Symptomatik

---

Beim Gastrinom trifft man die excessivste Form der Hypergastrinämie an. Die klinische Symptomatik entspricht dem ZES. Obwohl das klinische Tumorsyndrom gewöhnlich aus der Überfunktion eines einzigen Zelltyps stammt, ist das beim ZES nicht immer der vorherrschende Zelltyp. (Std)

Die physiologischen Wirkungen des Gastrins bzw der Gastrine sind bei einer Hypergastrinämie pathologisch gesteigert. Es handelt sich dabei im wesentlichen um folgende Wirkungen:

- maximale Steigerung der Säuresekretion im Magen
- Vermehrung der Parietalmasse des Magens infolge eines trophischen Effektes
- Steigerung der Flüssigkeitssekretion im Dünndarm bei gleichzeitiger Hemmung der Rückresorption
- Tonisierung des gastrooesophagealen Sphinkters (s.Abb.12)(Neu)

Das Leitsymptom des Gastrinoms ist die durch die excessive Magensäuresekretion hervorgerufene, ausgesprochen progressive, peptische Ulcuskrankheit in 84-92 % (Bon74) der Fälle, die sich in einigen wesentlichen Punkten vom gewöhnlichen Ulcusleiden unterscheidet:

- a. Die Ulcera sind nicht nur im Magen oder proximalem Duodenum, sondern häufig (in 25 % der Fälle) auch im distalen Duodenum und sogar im oberen Jejunum, ganz selten auch im Oesophagus (nur in 1-7 % der beobachteten Fälle) lokalisiert. Das gewöhnliche peptische Ulcus ist selten in dieser Lage und praktisch nie distaler als vom unteren Knie zu finden. Immer wenn ektopisch gelegene Ulcera gefunden werden, sollte der Verdacht schon folgerichtig auf das ZES gerichtet sein, und zwar um so mehr, je entfernter das Ulcus vom Duodenalbulbus liegt. (Neu)
- b. Die Ulcera treten mit Vorliebe (in 10-20 % (Neu) bzw 32 % (Neu) multipel auf (endoskopisch konnten bis zu mehreren Hundert solcher Ulcera beobachtet werden). Häufig ist ein Ulcus am Duodenalbulbus lokalisiert, die anderen aber im distalen Duodenum und Jejunum. Ein Duodenalulcus, das zusammen mit einem Magenulcus auftritt, ist nicht ausschließlich für das ZES bezeichnend; es kann zu 10-15 % auch bei gewöhnlichen peptischen Ulcera vorkommen. (Bon74)

c. Die Ulcera erwiesen sich als ausgesprochen maligne im Verlauf und therapieresistent gegenüber der konventionellen Therapie. Dies gilt auch für die üblichen chirurgischen Eingriffe, nach denen in der Regel schon nach kürzester Zeit rezidivierende, zur Blutung und Perforation neigende Ulcera an der Anastomose oder distal davon auftreten. Diese charakteristische Konstellation sollte spätestens dann den Verdacht auf das ZES lenken. (Neu)

In einer Studie von Bonfils wurden 13 Patienten, bei denen wegen eines atypisch lokalisierten Solitärulcus der Verdacht auf ein ZES geäußert wurde, daraufhin untersucht. 11 davon hatten ein ZES mit Inselzelltumor, einer eine Inselhyperplasie und ein weiterer ein gewöhnliches Ulcusleiden. Entsprechend wurden 12 Patienten mit multiplen Ulcera befundet: acht hatten ein ZES mit Tumorprozess, einer hatte eine Inselhyperplasie und drei hatten gewöhnliche peptische Ulcera. (Bon74) Siehe zu a. und b. auch Tab. 39.

In derselben Studie hatten von 19 Patienten mit therapieresistentem Ulcus und Verdacht auf ZES vier einen Tumor, vier Inselhyperplasie und 11 normale peptische Ulcera. Das Vorliegen eines therapieresistenten Ulcus gilt demnach als nicht so aussagekräftig für die Diagnose eines ZES. (Bon74)

Die Palette der Ulcussymptomatik reicht von einem komplikationslosen, gewöhnlichen Duodenalulcus - so wie bei einem Viertel bis Drittel der Fälle (deswegen sollte jedes auch noch so einfache Duodenalulcus an ein ZES denken lassen) - bis zu Ulcera mit fataler Entwicklung, die zu akuten Komplikationen wie Perforation (15 %), Hämorrhagien (30 %), Meläna und Hämatemesis sowie Erbrechen führen können. (Bon74)

| Ulcustyp  | Multiple Ulcera<br>(Zahl der Patienten) | Solitäre Ulcera<br>(Zahl der Patienten) |
|-----------|-----------------------------------------|-----------------------------------------|
| Duodenal  | 14                                      | 9                                       |
| Gastrisch | 4                                       | 2                                       |
| Jejunal   | 7                                       | 1                                       |
| Stomal    | 2                                       | 5                                       |

Tab.39 Lokalisation von Ulcera bei 31 ZES-Patienten (Stg)

---

|                                |          |
|--------------------------------|----------|
| Oberbauchschmerzen, Sodbrennen | 90-100 % |
| Diarrhoe                       | 50 %     |
| Malabsorption mit Steatorrhoe  | 10 %     |
| Gewichtsverlust                | 80 %     |

---

Tab.40 Klinik des Zollinger-Ellison-Syndroms (nach Whl)

Die zweite Manifestation des Gastrinoms, die bei 36-81 % (Bon81) bzw 20-40 % (Wei) der Fälle auftretende Diarrhoe, kann der Ulcuskrankheit (bei 18 %) oft schon um Jahre vorausgehen und gelegentlich (7-16 %) sogar einziges Symptom bleiben. Die Diarrhoe wird durch den hohen Säuregehalt des Magens verursacht, sowie durch die gesteigerte Flüssigkeitssekretion in den Dünndarm bei gleichzeitiger Hemmung der Rückresorption. Die Diarrhoe kann manchmal auch in eine massive Wasserdiaarrhoe mit niedrigem Serumnatrium (vergleichbar der pankreatischen Cholera beim Vipom s.u.) ausarten. In diesem Fall wäre dann ein Elektrolytersatz angebracht. (Bon,Neu)

Meist ist die Diarrhoe auch von einer Steatorrhoe begleitet, die durch Inaktivierung der Pankreaslipase und Präzipitation von Gallensäuren infolge des stark sauren Milieus im oberen Dünndarm zustande kommt und zusätzlich auch noch Malabsorptionssymptome nach sich ziehen kann. Die Steatorrhoe bessert sich manchmal nach Gabe von Anticholinergica. (Neu)

Auch können als weitere Symptome auftreten: Pyrosis mit gastro-oesophagalem Reflux, was infolge der Tatsache erklärt werden könnte, daß die ZES-Patienten einen höheren gastro-oesophagalen Sphinkterdruck als Kontrollpersonen haben. (Bon74) Die relative Häufigkeit der einzelnen Symptome ist in Tab.40 zusammengestellt.

Stadil und Stage (Std,Stg) erstellten eine Studie über 34 Patienten, wobei etwa zwei Drittel der Patienten an chronischen Symptomen leiden und ein Drittel episodische Krankheitserscheinungen hat (s.Tab. 41). Das klinische Spektrum reicht dabei von einer einzelnen Episode mit dyspeptischen Schmerzen von ein paar Wochen Dauer, auf die jeweils einige symptomfreie Jahre folgen, bis hin zu fulminanten, plötzlich ausbrechenden Beschwerden mit Ulcusperforation, Hämorrhagien, Oesophagitis mit Lumenverengung usw. Solche Fälle sind aber selten. (Std)

|                                          | Chronisch | Intermittierend |
|------------------------------------------|-----------|-----------------|
| Dyspeptische Beschwerden                 | 7 (21 %)  | 3 ( 9 %)        |
| Diarrhoe                                 | 3 ( 9 %)  | 0               |
| Dyspeptische Beschwerden<br>und Diarrhoe | 9 (26 %)  | 10 (29 %)       |
| Dysphagie                                | 2 ( 7 %)  | 0               |
| Total                                    | 21 (62 %) | 13 (38 %)       |

Tab.41 Hauptsymptome bei 34 ZES-Patienten (Stg)

## 2.7 Diagnose

### 2.7.1 Radiologische Befunde

Prominentes Schleimhautfaltenrelief kann im Magen, das ganze Duodenum entlang und bei einigen Fällen auch im Jejunum zu sehen sein. Die Ulcera von Gastrinopatienten unterscheiden sich hinsichtlich ihrer radiologischen Kriterien nicht von gewöhnlichen, peptischen Ulcera - es sei denn, sie treten multipel und in atypischer Lokalisation auf. (Har)

### 2.7.2 Labordiagnostik

#### 2.7.2.1 Säuresekretionsmessung

Die Diagnose des Gastrinoms wird im wesentlichen über die klinischen Befunde der Hypersekretion von Magensäure und Hypergastrinämie erhoben (s.Tab. 42).

Zwei Drittel der Gastrinopatienten haben eine basale Magensäureproduktion (BAO = basic acid output), die 10 mmol/h übersteigt. Es gibt jedoch starke Überschneidungen in den Magensäuresekretionsraten bei Patienten mit Gastrinom, Duodenalulcus und Kontrollpersonen. Bei Gastrinopatienten betragen die basalen Magensäureproduktionsraten mehr als 60 % der durch maximale Stimulation (MAO = maximal acid output) induzierten Raten. Dadurch unterscheiden sie sich meist von Gesunden und Ulcuspatienten, deren basale Säuresekretionsrate wesentlich weniger als

AO übernacht > 100 mmol

BAO > 15 mmol/h

BAO/MAO > 0,6

Serumgastrin > 300 pg/ml

Sekretintest: 1 U/kg i.v. Injektion: positiv = 100 %iger Anstieg des  
Gastrins innerhalb 10 Minuten

2 U/kg: positiv = 400 pg/ml Anstieg über dem Basalwert

Calciumtest: 4 mg/kg/h für 3 Stunden: positiv = Anstieg von 500 pg/ml  
über dem Basalwert

Tab.42 Gastrinome - Diagnostische Tests (nach Mac)

Rezidivulcus nach Operation

Duodenalulcus und Diarrhoe

MEA I

Multiple Ulcera und atypische Lokalisation

BAO > 15 mmol/h

Tab.43 Indikationen für Bestimmung des Gastrinspiegels (Whl)

Zahl der  
Patienten

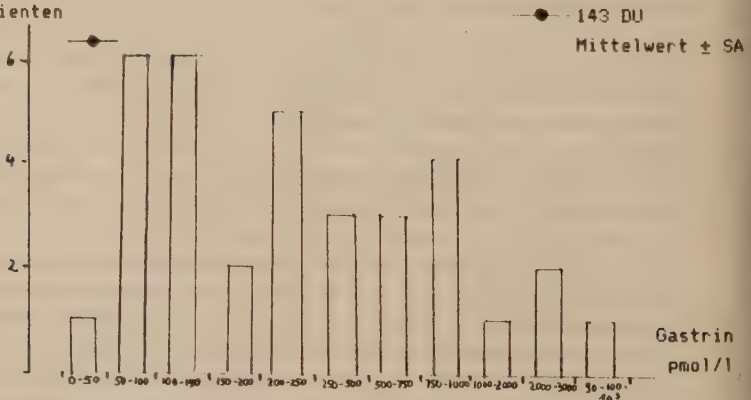


Abb.13 Messungen von Serumgastrinkonzentrationen im Nüchternzustand bei 34 ZE-Patienten (offene Säulen). Der Mittelwert  $\pm$  2 Standardabweichungen bei 143 Patienten mit Duodenalulcus ist auch aufgeführt (Bon74)

60 % der MAO ausmacht. Die Variationsbreite ist allerdings auch da sehr groß und deshalb der Quotient BAO/MAO nur eingeschränkt zur Diagnose eines Gastrinoms verwertbar. (Har)

Eine spontane Säuresekretion von mehr als 15 mmol/h ist jedoch beinahe diagnostisch und Gastrinmessungen sind bei jedem Ulcus-patienten mit einer basalen Säuresekretion über 10 mmol/h angezeigt. Da die Säuresekretion beim ZES von Tag zu Tag deutlich variiert, sollte man die Messungen wiederholt durchführen. (Std) Weitere Indikationen für die Bestimmung des Gastrinspiegels s. Tab. 43.

#### 2.7.2.2 Gastrinmessung

-----

Als bedeutendste Methode zur Sicherung der Diagnose gilt die radioimmunologische Bestimmung der Gastrinkonzentration im Blut. Konstante Nüchternhypergastrinämie ist ein sehr verlässlicher, diagnostischer Parameter. Während die Gastrinkonzentration bei Kontrollpersonen und Ulcuspatienten im Durchschnitt um 60 pg/ml liegt und 160 pg/ml nicht übersteigt, findet man beim Gastrinom Werte zwischen 300 und 1000 pg/ml und darüber, also gewöhnlich das 10-fache im Vergleich zu Kontrollpersonen (s. Abb. 13). (Höhere Konzentrationen kann man allerdings auch in Fällen von atrophischer Gastritis u.a. antreffen.) (Bon74; Std; Stg)

Stadil konnte sogar eine Beziehung zwischen der Gastrinkonzentration und der Malignität eines Gastrinoms feststellen. Basale Serumgastrinspiegel, die größer als 1500 pg/ml sind, findet man nur bei Patienten mit Lymphknoten- oder Lebermetastasierung, während Spiegel über 8000 pg/ml Hinweis für eine metastatische Durchsetzung der Leber sind. Gastrinspiegel unter 1500 pg/ml stehen in keiner Korrelation zur Malignität. (Std)

Erschwerend kommt hinzu, daß einige Gastrinompatienten nur einen geringen Anstieg der Serumgastrinkonzentration aufweisen, der das zwei- bis vierfache von Kontrollpersonen ausmacht. Andererseits ist bekannt, daß Duodenalulcuspatienten mit Hypochlorhydrie eine Hypergastrinämie in derselben Größenordnung haben können. Probleme mit solchen Grenzfällen führten zur Entwicklung zahlreicher Stimulationstests wie Sekretin-, Calcium-, Glucagon- und Bombesintest (s. Tab. 44). (Std; Wei)

|                                                                                       | ZES     | G-Zellhyperplasie |
|---------------------------------------------------------------------------------------|---------|-------------------|
| Nüchtern-Gastrinspiegel                                                               | erhöht  | erhöht            |
| Sekretintest<br>2 U/kg Sekretin i.v. und<br>Messung des Gastrinanstiegs               | positiv | negativ           |
| Bisorbin-Testmahlzeit<br>Messung des Gastrinanstiegs                                  | negativ | positiv           |
| Calcium Infusionstest<br>4-5 mg/kg/h i.v. über 3 h und<br>Messung des Gastrinanstiegs | positiv | negativ           |

- Beim Sekretintest sind bis zu 10 % falsch neg. Resultate beschrieben
- Der Calciumtest ist am sensitivsten, aber auch mit den meisten Nebenwirkungen verbunden

Tab.44 Gastrindiagnostik (nach Whl)

### 1.2.7.2.3 Stimulationstests

#### 1.2.7.2.3.1 Sekretintest

Besonders von Bedeutung ist der Provokationstest mit Sekretin, bei dem man die gegenteilige Reaktion von Gastrinomen zu anderen pathologischen Zuständen ausnützt: exogener Sekretionsreiz führt nur beim Gastrinom zu einer signifikanten zusätzlichen Steigerung im Blut, während bei allen übrigen Formen einer Hypergastrinämie der Gastrinspiegel deutlich absinkt bzw bleibt. (Fri8 Std,Stg,Wei) Auch hier gibt es zahlreiche Überschneidungen und manche Autoren zweifeln deshalb den diagnostischen Wert an.

Durchführung: Man gibt Sekretin (z.B. GIH-Sekretin (Karolinska Institute Stockholm), 2 U/kg) über 30-60 s i.v. und sammelt die Blutproben zur Gastrinmessung vor Sekretininjektion und in 5-min Abständen 30 min lang danach. Der Gastrinspiegel steigt dann bei Gastrinompatienten nach 5 min wenigstens um 50 % oder um wenigstens 400 pg/ml an. Der Test ist bei Gastrinompatienten zu 90 % positiv.

#### 1.2.7.2.3.2 Calcium-Infusionstest

Äquivalent dazu steigt Gastrin nach Calciuminfusion (10-15 mg/kg über 3-5 h; Gastrinmessung im 30 min Intervall über 4 Stunden) bei ZE-Patienten mehr an als bei Gesunden oder Ulcuspatienten. Der Gastrinanstieg beträgt mindestens 50 % über dem basalen Gastrinspiegel bzw 500 pg/ml. Der Test fällt zu 80 % positiv aus. Diese übersteigerte Reaktion auf Ca-Infusion hat man jedoch auch bei einigen Nichtgastrinompatienten mit Hypergastrinämie (z.B. Achlorhydrie mit oder ohne perniziöser Anämie) beobachtet. Identische Ergebnisse erhält man auch bei Glucagoninfusion. (Fri82; Std; Stg; Wei)

#### 1.2.7.2.3.3 Test-Mahlzeit

Ein minimaler Anstieg von Serumgastrin, der auf eine Test-Mahlzeit erfolgt, ist eher bei Ulcuspatienten und Patienten mit G-Zellhyperplasie vorhanden; bei ZE-Patienten bleibt der Spiegel aufgrund der autonomen Beschaffenheit der Hypergastrinämie gleich (Gastrinmessungen erfolgen vor der Test-Mahlzeit und in 15 min Abständen für 90 Minuten danach.) Wegen der teilweise sich überschneidenden Ergebnisse sind solche Tests nur begrenzt differentialdiagnostisch verwertbar. (Fri82; Std; Stg; Wei)

#### 1.2.7.2.3.4 Tests im Vergleich

Romanus et al. (Rom) unterzogen vier Provokationstests einem Vergleich:

- schnelle Calciuminfusion (2 mg Ca/kg/min)
- Sekretin (2 U/kg/Bolus)
- langsame Calciuminfusion (12 mg Ca/kg/3h)
- Kombination der schnellen Calcium-Infusion und Sekretin

Die Ausführung erbrachte den stärksten Anstieg des Serumgastrins über Normalspiegel bei der Calcium-Sekretin-Kombination (362 %). Ähnlich hohe Werte (341 %) zeigte die langsame Calciuminfusion. Die schnelle Calciuminfusion erbrachte nur 129 % Gastrinanstieg; Sekretin alleine nur 207 %.

Wegen der besonderen Bedeutung der Differenzierung zwischen ZES und G-Zellhyperplasie seien noch einmal die üblicherweise angewandten, diagnostischen Tests angeführt. Der Nüchtern-Gastrinspiegel ist beidemale erhöht. Als Provokationstests eignen sich zur Differenzierung besonders:

- der Sekretintest (10 % falsch negativ): beim ZES ist der Gastrinanstieg positiv, bei der G-Zellhyperplasie negativ und
- die Biosorbin-Testmahlzeit: negativer Gastrinanstieg beim ZES, positiver Anstieg bei der G-Zellhyperplasie.
- Der Calcium-Infusionstest ist zwar am sensitivsten, ist aber auch mit den meisten Nebenwirkungen verbunden (Herzrhythmusstörungen, vorallem bei digitalisierten Patienten; bei zu rascher i.v. Gabe Hitzesensationen, Schweißausbruch, Nausea, Übelkeit und Erbrechen, gelegentlich Blutdruckabfall mit Kollapsneigung). Der Gastrinanstieg ist beim ZES (bei 80 %) positiv, bei der G-Zellhyperplasie negativ (s.dazu Tab. 44).

### 1.2.7.3 Lokalisationsdiagnostik

#### 1.2.7.3.1 Präoperative Diagnostik

Die Bestätigung des Tumors als Quelle der Hypergastrinämie kann gewöhnlich mit Hilfe konventioneller Methoden wie Sonographie, Computertomographie und Arteriographie von Pankreas und Leber erfolgen. Diese Techniken sind aber meist nur bei einer Tumorgroße über 2 cm erfolgreich einsetzbar. (Fri82) Für die Arteriographie wird eine Trefferquote von 40-60 % (Ing77/2) bzw 20-40 % (Har) angegeben.

Das derzeit beste Verfahren ist die Katheterisierung der V.porta bzw Pankreasvenen mit Blutentnahme zur Hormonbestimmung im Radioimmunoassay. Sie kann durch perkutane transhepatische Punktion unter Lokalanästhesie durchgeführt werden (Sensivität:80%). (Ing77/2)

Es lassen sich folgende diagnostische Schlüsse ziehen:

- Mittels der Bestimmung der Gastrinkonzentration in den drei Stromgebieten kann auf dasjenige Gebiet geschlossen werden, in das der Tumor drainiert.
- Extrem hohe Gastrinkonzentrationen in verschiedenen Pankreasvenen lassen auf multiple Tumoren und/oder Metastasen schließen, selbst wenn die Angiographie normal ausfallen sollte.
- Die Katheterisierung mit simultaner Blutentnahme kann man sowohl vor der Tumorentfernung (zur gezielten Lokalisationsdiagnostik) einsetzen, als auch danach, um den Operationserfolg zu kontrollieren. Aufgrund der kurzen Halbwertszeit des Gastrins sollte der Gastrinspiegel am 1. postoperativen Tag wieder im Normbereich liegen. (Ing77/2) Weiteres s. bei Insulinomen.

#### 1.2.7.3.2 Intraoperative Diagnostik

Neben der Inspektion ist die bidigitale Palpation evtl. kombiniert mit der Sonographie von Bedeutung. Der Vorteil ist die Erkennung multipler Tumoren. Zur Anwendung kommt auch die intraoperative Katheterisierung mit Hormonbestimmung im Schnell-RIA-Verfahren. (Ing77/2) Das bleibt allerdings als bevorzugte Technik den spezialisierten Zentren vorbehalten.

Die Diagnose eines Gastrinoms kann bei entsprechenden mikroskopischen Befunden oder durch die Demonstration einer Hypergastrinämie pankreatischen oder gastrischen Ursprungs mit Hilfe der selektiven Katheterisierung als gesichert gelten.

### 1.2.8 Differentialdiagnose

---

Man muß zwischen Zuständen mit erhöhtem Gastrinspiegel bei gleichzeitig hoher Magensäuresekretion und solchen bei niedriger oder fehlender Magensäuresekretion unterscheiden. Bei der letzteren ist die Gastrinerhöhung mit Sicherheit sekundär, d.h. sie kann als Folge von Erkrankungen oder Therapien vorkommen, die den normalen Gastrinsekretionsmechanismus stören. Das erklärt sich aus der Tatsache, daß die Gastrinsekretion einer negativen Rückkopplung über die Magensäure unterliegt. So kommt es bei Hypo- oder Achlorhydrie zur Hypergastrinämie.

Das ist der Fall bei der atrophischen Gastritis, folglich auch bei der perniziösen Anämie, wo auch extrem hohe Gastrinspiegel infolge einer sekundären G-Zellhyperplasie auftreten können, ferner bei der Vagotomie ohne Antrektomie, beim Magencarcinom mit Subazidität aufgrund einer Atropie der Belegzellen, ebenso nach Applikation von Antacida und Anticholinergica wie auch H<sub>2</sub>-Rezeptor Antagonisten und bei Magenulcera.

In diesen Fällen ist ein eher mäßiger Gastrinanstieg (1-3-facher Spiegel) zu verzeichnen. Im anglosächsischen Sprachgebrauch werden diese Zustände unter 'appropriate hypergastrinemia' zusammengefaßt (s.Tab. 45). Differentialdiagnostisch können diese Hypergastrinämieformen wie gesagt aufgrund einer fehlenden oder niedrigen Magensäuresekretion und unter anderem auch durch die oben erwähnten Stimulationstests (s.S. 90) von Gastrinomen abgegrenzt werden.

Krankheitsbilder, bei denen die hohe Magensäuresekretion mit konsekutiver Ulcusentstehung Folge des erhöhten Gastrinspiegels sind, fallen unter 'inappropriate hypergastrinemia' (s.Tab. 46). Dazu gehört neben dem Gastrinom auch die primäre G-Zellhyperplasie mit unklarer Pathogenese. Sie wird im Antrum von Patienten mit Hyperparathyroidismus, Akromegalie, MEA I mit ZES und Hyperacidität beobachtet und zeichnet sich pathologisch durch eine antrale G-Zellhyperplasie aus. Klinisch läuft sie unter der Bezeichnung Pseudo-Zollinger-Ellison-Syndrom oder ZES Typ I, d.h. eine nichttumoröse Hypergastrinämie mit Hyperchlorhydrie. Mit Hilfe der Provokationstests ist die antrale G-Zellhyperplasie deutlich vom Gastrinom abzugrenzen, s. dazu S. 91.

---

Perniziöse Anämie (mäßig bis extrem)  
Atrophische Gastritis (mäßig bis extrem)  
Magenulcus (benigne oder maligne) (mäßig)  
Vagotomie (mäßig)  
Antacida und Anticholinergica (postprandial) (mäßig)  
H2-Rezeptor Antagonisten (mäßig)  
Niereninsuffizienz (?) (noch fraglich)  
Rheumatoide Arthritis (?) (noch fraglich)

---

Mäßige Hypergastrinämie =  
1-3-facher normaler Spiegel

Tab.45 'Appropriate hypergastrinemia' (Std,Stg)

---

Gastrinome (mäßig bis extrem)  
"Zurückgelassenes Antrum-Syndrom" (mäßig?)  
Pylorusstenose mit schwerer Retention (mäßig bis extrem)  
Antrale G-Zellhyperplasie (mäßig)  
Niereninsuffizienz (?) (noch fraglich)  
'Short-bowel-Syndrom' (noch fraglich)

---

Mäßige Hypergastrinämie =  
1-3-facher normaler Spiegel

Tab.46 'Inappropriate hypergastrinemia' (Std,Stg)

Unter die Kategorie der 'inappropriate hypergastrinemia' fällt auch das sogenannte "zurückgelassene Antrum-Syndrom" nach einer Billroth-II-Resektion des Magens. Infolge Wegfallens des Feedback-Mechanismus kommt es hier zu einer dauernden Stimulation der Säuresekretion im verbliebenen Restmagen; da die nicht mehr säureumspülten G-Zellen im Antrum unentwegt Gastrin produzieren. Die Folge sind hartnäckig rezidivierende Ulcera an der Anastomose bzw distal davon im Jejunum. Ebenso kommt eine Pylorusstenose mit schwerer Retention in Frage (s. dazu auch Tab. 47).

Man vermutet, daß Gastrin auch eine Rolle bei Ulcus-duodeni-Patienten mit Niereninsuffizienz spielt; weil in der Niere normalerweise ein Teil des Gastrins abgebaut wird. Gastrin wird auch

---

|                        |                                                                                                                                                                        |
|------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Chirurgisch-technisch: | Alleinige Gastrojejunostomie, unvollständige Vagotomie, Magenrest größer als 1/3, Antrumschleimhaut im Duodenalstumpf, Magenausgangstenose, lange zuführende Schlinge. |
| Endokrin:              | Gastrinom (ZE-Syndrom), Hyperparathyreoidismus, (Nebennierenrindentumor)                                                                                               |
| Exogen:                | Z.B. Arzneimittel                                                                                                                                                      |

---

Tab.47 Ursachen postoperativer Ulcusrezidive (Heb)

noch im Dünndarm abgebaut. Die augenscheinlich erhöhte Ulcusfrequenz bei weitgehender Dünndarmresektion würde somit durch erhöhte Gastrinwerte eine Erklärung finden (s.Tab. 47).  
(Cre, Fri82, McG74, Std, Stg, Wei)

Wie zuvor erwähnt, ist das ZES häufig von einer Diarrhoe begleitet, die manchmal voluminöse Ausmaße annehmen kann, und also durchaus mit dem pankreatischen Cholera- oder WDHA (watery diarrhea, hypokalemia, achlorhydria)-Syndrom verwechselt werden kann. Die Differentialdiagnose ist einfach, da beim WDHA-Syndrom weder eine Hypergastrinämie noch eine Hyperacidität vorliegt, die Magensäure ist entweder normal oder sogar vermindert. Das WDHA-Syndrom ist Folge der Freisetzung von VIP, s. dazu S.11 ff. Eine weitere endokrine Erkrankung mit Ulcusdiathese ist der Hyperparathyreoidismus. (McG74, Har)

Einen ziemlich ausgefallenen Fall von ZES beschrieb Bollen (Bol), wobei die Ursache des ZES in einem Gastrin produzierenden Ovarialcystadenocarcinom lag.

## 2.9 Therapie

### 2.9.1 Konservative Therapie

Die konservative Therapie umfaßt derzeit die H<sub>2</sub>-Blocker, Anti-cholinergica, den H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase Blocker (Omeprazol) und Antacida.

#### 2.9.1.1 Histamin H<sub>2</sub>-Rezeptor Antagonisten

Die Einführung von H<sub>2</sub>-Rezeptorblockern hat zu einer Veränderung der Strategie der Behandlung des ZES geführt. Die H<sub>2</sub>-Rezeptor-Blockade durch Cimetidin u.ä. reduziert die Magensäurehypersekretion dadurch, indem sie die Wirkung der Gastrin- und Acetylcholinrezeptoren auf die Säuresekreptionskapazität der Parietalzellen unterbindet. (Fri82)

Cimetidin kontrolliert Schmerz und Dysphagie, reguliert das Körpergewicht, bringt die Diarrhoe zum Verschwinden und ermöglicht die Ulcusheilung und die Heilung anderer Entzündungsprozesse (s.Tab. 48).

Aufgrund der höheren pharmakologischen Potenz (s.Tab. 49) und der geringeren Nebenwirkungen (Cimetidin macht Gynäkomastie, Brustschmerz und Impotenz) werden in zunehmendem Maße Ranitidin und Famotidin (bis jetzt sind bei beiden noch keine Nebenwirkungen bekannt) eingesetzt. Die empfohlene Dosierung bei Ranitidin ist bis zu 4 g/die (höhere Tagesdosis verteilt auf 4 Einzeldosen), bei Famotidin 80-480 mg/die. Die H<sub>2</sub>-Blocker sind evtl. mit Anticholinergica (Pirenzepin) und Antacida zu kombinieren.

#### 2.9.1.2 H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase Blocker

Mc Arthur (1985) führte eine Follow-up Studie an 11 Patienten für ca 6 Monate mit dem H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase Blocker Omeprazol durch. Er gab eine einmalige Dosierung von 20-100 mg/die (keine Nebenwirkungen). Als Erfolgskriterium zog er den BAO von 10 mmol/h vor Omeprazolgabe heran.

Vergleichende Therapiestudien mit Omeprazol (20-30 mg/die, einmalige Gabe) und H<sub>2</sub>-Blockern (Cimetidin 1 g/die bzw Ranitidin 150 mg/die) ergaben keinen signifikanten Unterschied in der Therapie und Abheilungsrate von Ulcera. (Cla,Cos,Lau)

|                             |                                                                                                                           |
|-----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Erforderliche Dosis         | 1200 mg/die kontrolliert+ 66 %<br>2400 mg/die kontrolliert 25 %<br>1200 mg/die und Anticholinergica<br>kontrollieren 90 % |
| Ulcusheilung (endoskopisch) | 47 %                                                                                                                      |
| Ulcusheilung (radiologisch) | 29 %                                                                                                                      |
| Ulcusheilung (beides)       | 45 %                                                                                                                      |
| Schmerzlinderung (1 Monat)  | 100 %                                                                                                                     |
| Nebenwirkungen:             |                                                                                                                           |
| Gynäkomastie                | 10 %                                                                                                                      |
| Abnormer Leberfunktionstest | 5 %                                                                                                                       |

+ Kontrolliert = macht normale Säureproduktion

Tab.48 Anwendung von Cimetidin beim ZES (Mac)

|           | Mittl.Dosis/die | Bereich    | Wirkdauer (h) |
|-----------|-----------------|------------|---------------|
| Famotidin | 240 mg          | 80-480 mg  | 11,0          |
| Ranitidin | 2,1 g           | 0,6-3,6 g  | 9,5           |
| Cimetidin | 7,8 g           | 1,2-13,2 g | 8,0           |

Wirkzeit bei Famotidin ca 30 % länger, keine Nebenwirkungen in 9 Monaten Therapie aufgetreten.

Zwischen den Dosierungen der Medikamente besteht eine ungefährlineare Beziehung.

Tab.49 Cimetidin, Ranitidin und Famotidin im Vergleich (Whl)

### 1.2.9.2 Chirurgische Therapie

#### 1.2.9.2.1 Totale Gastrektomie

Seit der Einführung der H<sub>2</sub>-Rezeptor Blocker ist die totale Gastrektomie ganz in den Hintergrund getreten. Sie wird nur noch bei seltenem therapierefraktären ZES angewandt (Wei) oder im Falle, daß das Gastrinom nicht entfernt werden kann bzw eine H<sub>2</sub>-Rezeptor Blocker-Resistenz besteht. (Bon81)

## 2.9.2.2 Tumorresektion (+ Proximale selektive Vagotomie)

---

Wegen der Möglichkeit einer befriedigenden medikamentösen Therapie steht als chirurgischer Eingriff wieder die Tumorresektion als Beseitigung der Krankheitsursache im Vordergrund. Gelingt es nämlich, die Sekundärsymptome wie z.B. Ulcera durch Cimetidin zu kontrollieren, treten immer mehr die malignen Eigenschaften des Tumors in den Vordergrund. Ein Drittel der Patienten entwickeln trotz langsamen Tumorwachstums ganz plötzlich Anzeichen von Tumorinvasion und Metastasen. (Bon81)

85-90 % der Gastrinome können aufgrund ihrer Lokalisation, der Ausbreitung oder Metastasen nicht total reseziert werden. Solitäre Tumoren des Duodenums oder des Pankreasschwanz sind am leichtesten zu entfernen; allerdings ist da die Rezidivquote sehr hoch. Operationen am Pankreaskopf zeigen schlechte Ergebnisse im Hinblick auf Mortalität, Morbidität und Rezidivrate. (Wei) 20 % der Patienten sind durch die Operation heilbar.

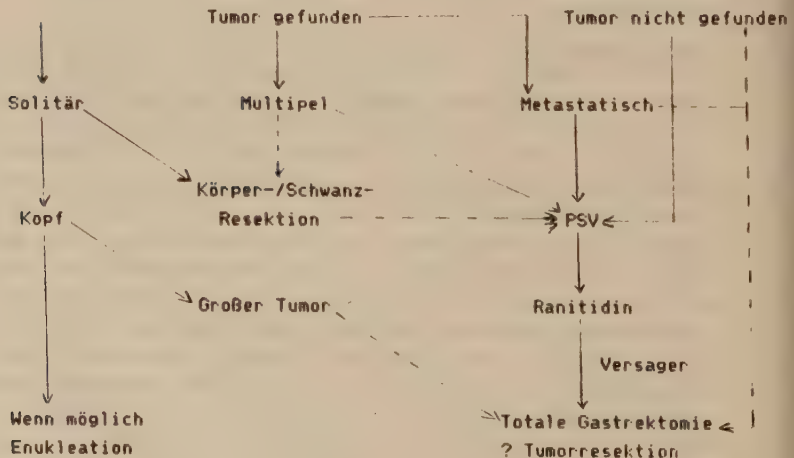
Das derzeit therapeutische Vorgehen beim ZES ist in Tab. 50 dargestellt.

Zur Anwendung kommen bei operativen Eingriffen beim Gastrinom die radikale Operation (Tumorentfernung plus Gastrektomie) oder die organerhaltende Therapie (Tumorentfernung plus proximale selektive Vagotomie plus evtl. Medikamente (Antacida, H<sub>2</sub>-Rezeptor Blocker)).

Ziel der modernen Chirurgie ist die Organerhaltung und selektive Enukleation des Tumors und ggf. von Metastasen. Bei exakter intraoperativer Lokalisation ist die Teilpankreatektomie meist vermeidbar. Beim Gastrinom erfolgt zunächst die diagnostische Laparotomie und Resektion (ca 10 % Heilung) und die proximale selektive Vagotomie, falls keine oder eine inkomplette Resektion möglich war (s. dazu Abb. 14). Bei zusätzlicher Lebermetastasierung sollte zusätzlich eine atypische Resektion der Metastasen erfolgen. Bei MEA I ist primär die Adenomentfernung der Nebenschilddrüse anzugehen und erst danach das Gastrinom. Die Gastrektomie ist nur noch bei seltenem therapierefraktärem ZES gerechtfertigt. Die Ulcustherapie ist ansonsten die Domäne der H<sub>2</sub>-Rezeptor Blocker.

|                                     | A<br>Gastrinome<br>(duodenal/pankreat.)                                                              | B<br>+Lebermetastasen                                              | C<br>MEA I                                     |
|-------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| Initiales<br>operatives<br>Vorgehen | 1. diagnost. Lap. + Resekt.<br>(ca 10% Heilungen)<br>2. PSV, falls keine oder<br>inkomplette Resekt. | 1. atyp. Resektion<br>d. Metastasen<br>2. Tumorresektion<br>3. PSV | 1. Hyperpara-Op<br>2. diagnost. Lap.<br>3. PSV |
| Therapie<br>d. Hyper-<br>sekretion  | H2-Blocker<br><br>Gastrektomie bei seltenem therapierefraktären ZES                                  | H2-Blocker<br>? Somatostatin<br>(evtl. Omeprazol)                  | H2-Blocker                                     |
| Zytostase                           | inoperable Pankr.-Tu<br>mit Lokalbeschwerden.<br>Zytostatika s. B.                                   | Streptozotocin<br>5-FU<br>(Dacarbacin)<br>(Doxorubicin)            | wie A                                          |

Tab.50 Therapeutisches Vorgehen beim ZES (nach Bon81)



bb.14 Möglicher Weg der intraoperativen Behandlung des ZES (McD)

### 2.9.3 Chemotherapie

Im Falle eines fortschreitenden Tumorwachstums und/oder einer hepatischen bzw sonstigen Metastasierung muß man auf die Chemotherapie zurückgreifen.

#### 2.9.3.1 Streptozotocin

Das Streptozotocin wurde anfangs nur in seiner scheinbar selektiven Wirkung auf Betazelltumoren für wirksam erachtet, bald zeigte sich aber nach und nach auch eine mäßige Wirksamkeit bei allen übrigen Tumoren der Apudreihe. (Cry, Fri82) Weiteres s. bei Insulinomen S. 71.

#### 2.9.3.2 Somatostatin und Analoga

Das Somatostatin kann über seine inhibitorische Wirkung auf die Peptidfreisetzung zu Palliativmaßnahmen eingesetzt werden. Geeigneter ist jedoch das Somatostatinanalogon SMS 201-995. (Weiteres zum SMS 201-995 s. bei Insulinomtherapie S. 69 ff.) Die Ansprechbarkeit auf SMS 201-995 Therapie bei Gastrinompatienten ist sehr unterschiedlich: Tumorregression ist bei diesen Patienten nicht immer vorhanden. Gastrinspiegel fallen nur bei einigen nicht bei allen Patienten. Insgesamt reagieren einige Patienten individuell ausgezeichnet auf SMS 201-995, andere bleiben vollkommene Therapieversager. (Due)

### 2.10 Postoperatives Follow-up

Derzeit ist die radioimmunologische Gastrinbestimmung i.S. die beste postoperative Überwachungsmethode. Wegen der kurzen Halbwertszeit sollte der Gastrinspiegel am ersten postoperativen Tag wieder im Normbereich liegen, das bedeutet:

- Schneller und stabiler Rückgang zum normalen Gastrinkonzentrationsbereich nach Tumorexcision bedeutet im allgemeinen Fehlen von Gastrin sezernierendem Gewebe.
- Weiterer Gastrinanstieg spricht für einen fortschreitenden Prozess.
- Ein bedeutender Abfall ohne Normalisierung darf nicht als vollständige Tumorgewebsentfernung gedeutet werden.
- Hoch bleibende Gastrinspiegel nach Operation entsprechen einer unvollständigen Tumorexcision.
- Im Zweifelsfall können Stimulationstests die Diagnostik verfeinern. (Bon74)

### 1.2.11 Verlauf und Prognose

-----

Stadil und Stage (Std) untersuchten 34 ZE-Patienten im Hinblick auf die Symptombdauer bis zur Diagnosestellung: 60-80 % der Patienten hatten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ihre Symptome schon länger als ein Jahr lang. Dabei wurde ein Drittel ihrer Patienten fehldiagnostiziert und einer gewöhnlichen Ulcuschirurgie unterzogen. Gewöhnlich erfolgte die erste Operation 7-8 Jahre nach dem ersten Auftreten der Symptome. Trotz hartnäckig rezidivierender Ulcera dauerte es bis zur Zweitoperation 0,2-20 (im Durchschnitt 4,2) Jahre. Nach Macdonald (Mac) beläuft sich allerdings bei annähernd 50 % einer Gruppe von 40 Patienten die Symptombdauer bis zur Diagnosestellung auf weniger als drei Monate.

Für den Verlauf der Erkrankung sind zwei Punkte ausschlaggebend: erstens die fortschreitende Ausbreitung des neoplastischen Prozesses und zweitens die Folgen der weiterhin bestehenden hohen Gastrinkonzentration. Das neoplastische Wachstum des Gastrinoms ist zwar gewöhnlich sehr langsam, kann aber letztlich doch zum Tode führen. Bei der Hälfte der am Gastrinom Verstorbenen ist es nach Bonfils (Bon74) die Todesursache. Der Rest verstarb an den postoperativen Komplikationen oder Sekundärererscheinungen des ZES wie z.B. Ulcusperforation u.a. Vergleichsweise dazu verursachte in einer Patientenreihe (n = 300; Fox) die Ulcuserkrankung in 37 % den Tod, postoperative Komplikationen waren in 26 % verantwortlich, das Tumorwachstum in 19 % und sonstige Ursachen in 17 % der Fälle. (Fox)

Die Ära der H2-Blocker und die kurative Chirurgie bei Gastrinompatienten machen eine Unterscheidung zwischen benignem und malignem Tumorverhalten zwingend. Nach Stabile und Passaro (1985) gibt es zwei klar unterscheidbare Gruppen: die mit und die ohne Lebertumoren bei initialer Untersuchung bzw Operation.

Bei den 14 Patienten mit Lebertumoren (12 hatten multiple Lebermetastasen und 2 primäre Lebergastrinome) starben 10 an der Tumorprogression; d.h. die tumorbezogene Sterblichkeit betrug 79 % (s.Abb. 15). Unter den 23 Patienten entweder mit Primärtumor allein oder mit nicht auffindbarem Tumor gab es nur einen tumorbezogenen Todesfall und keine Todesursachen aufgrund der Tumorausbreitung. Die Überlebensraten von Patienten mit Tumorwachstum in den Lymphknoten war nicht signifikant niedriger als

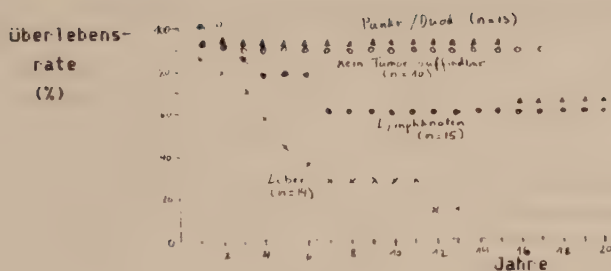


Abb.15 Überlebensanalyse bezogen auf das Krankheitsstadium von Gastrinompatienten (Stb85)

| Lokalisation          | n  | Überlebende |       |                               |
|-----------------------|----|-------------|-------|-------------------------------|
|                       |    | 5J %        | 10J % |                               |
| Leberbefall           | 14 | 50          | 30    | 44 totale GE<br>4 % Letalität |
| Lymphknoten           | 15 | 80          | 60    |                               |
| Pankreas/Duodenum     | 13 | 90          | 90    |                               |
| Kein Tumor auffindbar | 10 | 90          | 90    |                               |
| Keine Operation       | 13 | 100         | 90    |                               |

MEA I war mit Trend zu längerem Überleben verbunden.

Todesursache beim Leberbefall war in 90 % Tumorprogression.

Tab.51 Überlebensraten bezogen auf das Krankheitsstadium von Gastrinompatienten (Stb85)

die Raten von Untergruppen mit nicht metastasierenden oder nicht lokalisierbaren Primärtumoren (s.Abb. 15). Folglich haben Patienten mit Lebertumoren eine signifikant kürzere Überlebenszeit verglichen mit denen ohne Leberbeteiligung (s.Tab.51). (Stb85)

### 1.3 DAS GLUCAGONOM (DIABETES-DERMATITIS-SYNDROM)

#### 1.3.1 Häufigkeit

Glucagonome repräsentieren etwa 1 % der aktiven endokrinen Pankreastumoren (s.Tab.52). Bis 1981 sind ungefähr 55 Tumoren erwähnt worden. (Che) Daneben gibt es die größere Gruppe der klinisch stummen, also nur morphologisch charakterisierbaren Glucagonome, die als Pankreascarcinome ohne endokrine Symptomatik in Erscheinung treten, als Zweitumoren neben Gastrinomen und Insulinomen zu finden sind oder im Rahmen einer multiplen endokrinen Adenomatose Typ I auftreten. (Klo79,Wei)

Glucagonome manifestieren sich vorwiegend in der Altersklasse zwischen 40 und 70 Jahren, wobei Frauen in der Menopause überwiegen. (Klo79,Nol,Wei)

#### 1.3.2 Pathologische Anatomie

Glucagonome neigen dazu, erst spät entdeckt zu werden, wenn der Tumor bereits einen Durchmesser von 4-10 cm hat. So wie alle endokrinen Tumoren wachsen Glucagonome sehr langsam. Der am meisten betroffene Pankreasabschnitt ist der Schwanz, gefolgt vom Pankreaskörper, und nur ein ganz kleiner Teil der Glucagonome wächst im Pankreaskopf. Glucagonome wachsen gewöhnlich solitär. Extrapankreatisch vorkommende Glucagonome (5 % der Fälle) sind in der Duodenalwand, im akzessorischen Pankreasgewebe oder sogar in der Niere lokalisiert. Glucagonome sind nicht sehr viel konsistenter als das umliegende Pankreasgewebe.

Histologisch bieten die aktiven sowie die stummen Glucagonome überwiegend einen soliden und/oder trabekulären Aufbau mit wechselndem Stromagehalt. Immunhistologisch sind überwiegend Glucagonzellen nachweisbar. Auch ultrastrukturell entsprechen die Tumoren mit ihrer Granula weitgehend normalen A-Zellen. (Klo79) Glucagon und pankreastisches Polypeptid sind in den Inseln in reziproker Beziehung vorhanden: steigt die Inselkonzentration des einen Hormons an, fällt die des anderen. Daher kann innerhalb der Inseln die Anzahl an Glucagon- bzw PP-Zellen sehr unterschiedlich sein. (Wis)

|                                 |                        |
|---------------------------------|------------------------|
| Häufigkeit                      | 1 %                    |
| Intrapankreatische Lokalisation | 95 %                   |
| Extrapankreatische Lokalisation | 5 %                    |
| Solitäres Auftreten             | 100 %                  |
| Multiples Auftreten             | -                      |
| mit MEA I                       | ?                      |
| Tumorgroße                      | 0,1-3 (evtl.-10)cm     |
| Malignität                      | >60 %                  |
| Histologie                      | trabekulär > solid     |
| Immunhistologie                 | Glucagon (Insulin, PF) |

Tab.52 Morphologische Kriterien von Glucagonomen (22 Fälle)  
(nach Klo79)

### 1.3.3 Stadieneinteilung

Es liegt keine allgemein gebräuchliche Stadieneinteilung für die endokrinen Pankreastumoren vor. Über 60 % der Glucagonome sind maligne. Die Tumoren metastasieren vorwiegend in die Leber, zweithäufigst betroffene Organe sind die peripankreatischen Lymphknoten.

### 1.3.4 Biochemie und Pathophysiologie von Glucagon

Das Glucagon ist ein aus 29 Aminosäuren bestehendes Polypeptidhormon mit einem Molekulargewicht von rund 3500. Vermutlich läuft die Glucagonbiosynthese über hintereinandergeschaltete metabolische Spaltungen von Glucagonvorläufermolekülen (höhermolekulargewichtige Formen von 9000-20000 MG mit geringer biologischer Aktivität) ab. Prinzipiell alle Gewebe nehmen dann Glucagon allerdings in unterschiedlichem Maße auf. Die Glucagonkonzentration in den verschiedenen Geweben gleicht relativ der Insulinkonzentration. Abgebaut wird das biologisch aktive Hormon vorwiegend in Leber und Niere, wobei die Niere auch noch Hauptabbauort der größeren Vorläufermoleküle ist. Die Halbwertszeit von Glucagon beträgt ungefähr 5 Minuten. (Wis)

Das vom Tumor freigesetzte Glucagon hat ein Molekulargewicht von 9000-20000 und kann bis zu über 90% des zirkulierenden Glucagons ausmachen. Die Konzentration des bei diesen Patienten gefundenen

| Phase       | Primäres Hormon | Plasmasubstrat     | Substratfluß  | Wirkung             |
|-------------|-----------------|--------------------|---------------|---------------------|
| Anabolisch  | Insulin         | Glucose            | Splanchnicus- | Glycogenspeicherung |
|             |                 | Triglyceride       | gebiet —>     | Proteinsynthese     |
|             |                 | verzweigt-kettige  | Speicher- und | Triglyceridaufbau   |
|             |                 | Aminosäuren        | Utilisations- |                     |
|             |                 | Freie Fettsäuren   | ort           |                     |
| Katabolisch | Glucagon        | Ketonkörper        |               |                     |
|             |                 | Glucose            | Speicherort   | Glycogenolyse       |
|             |                 | Triglyceride       | —> Leber u.   | Gluconeogenese      |
|             |                 | Alanin u. Glutamin | Utilisations- | Proteolyse          |
|             |                 | Freie Fettsäuren   | ort           | Lipolyse            |
|             |                 | Ketonkörper        |               | Ketogenese          |

Tab.53 Sättigungs-Nüchtern-Zyklus (Har)

immunreaktiven Glucagon korreliert nicht immer mit den klinischen und/oder pathologischen, metabolischen Befunden. Man kann diesen Befund mit einer unterschiedlichen biologischen Wirksamkeit der verschiedenen Formen des immunreaktiven Glucagons erklären. (Pri81)

Glucagon ist maßgeblich an der Blutzuckerregulation beteiligt. Folgende Faktoren stimulieren die Glucagonsekretion: Hypoglycämie, Aminosäuren (vorwiegend glucogene) und Proteine, niedrige Triglyceridspiegel, Hormone (CCK, Gastrin, GIP, Glucocorticoide, Wachstums- und Schilddrüsenhormon), Adrenalin und im hypoglycämischen Zustand auch das parasympatische System. Die Folgen der Glucagonfreisetzung sind: Glycogenolyse, Gluconeogenese, Proteolyse, Lipolyse und Ketogenese (s.Tab.53). (Wis)

Experimentell stimulieren niedrige Dosen von Glucagon die Glycogenolyse, höhere Dosen die Gluconeogenese und massive Dosen die Ketogenese und Ureogenese. Deshalb können sich als Folge von gesteigerter Glycogenolyse und Gluconeogenese eine pathologische Glucosetoleranz oder ein Diabetes entwickeln.

Das Substrat für die Gluconeogenese sind hauptsächlich Aminosäuren; mit Steigerung der Gluconeogenese durch hohe Glucagonspiegel wächst der Verbrauch an AS und resultiert in Hypoamino-

acidämie. Diese und ein niedriger Plasmazinkspiegel - bisher noch ungeklärt - spielen wahrscheinlich eine Rolle bei der Genese der Dermatoze, zumal durch vollständige parenterale Ernährung und Zinkgaben eine Besserung der Dermatoze eintritt. Weitere Laborbefunde sind Hypoproteinämie (erniedrigtes Total-eiweiß also auch Albumin), Hypcholesterinämie und normochrome normocytäre Anämie. Der schwere Gewichtsverlust ist auf die katabole Wirkung von Glucagon zurückzuführen. (Weil)

Die Wirkungen des Glucagons auf den Gastrointestinaltrakt zeigen sich in einer Hemmung der Magen- und Pankreassaftsekretion (erniedrigte Volumen- und Enzymsekretion, nicht aber Bicarbonatsekretion), Stimulation der Flüssigkeitssekretion von Dünndarm und Unterdrückung der Gastrinfreisetzung. (Har)

### 1.3.5 Klinische Symptomatik

-----

Die sekundär zu der hohen Gluconeogeneserate metabolischen Störungen sind wahrscheinlich für viele der klinischen Erscheinungsbilder dieses Syndroms verantwortlich. So gilt die Hypoaminoacidämie als mögliche Ursache für den charakteristischen Ausschlag - ein sehr frühes Zeichen des Glucagonoms. (Blo80,Weil)

Dieser Ausschlag äußert sich in einer bullös-exfoliativen bis ekzematoid-erythematösen Dermatitis, die man als nekrotisch-migrierendes Erythem bezeichnet. Die Prädispositionsstellen sind Leiste, Perineum, Gesäß, distaler Teil der Extremitäten und Gesichtszentrum. Die einzelnen Läsionen entwickeln sich in einem typischen, 7-14 tägigen, periodischen Zyklus. Das charakteristische Bild besteht zuerst aus erythematösen Macula und Papula, dann aus Bläschen und Blasen mit einem wandernden, erythematösen narbigen Rand. Die Effluoreszenzen neigen dazu, zentral auszuheilen. Der Ausschlag kann schubweise auftreten; spontane Exacerbationen und Remissionen kommen vor. Oft bleibt nach Abheilung eine Hyperpigmentation zurück. Glossitis, Stomatitis und Cheilosis angularis sind häufige Begleiterscheinungen. (Har, Pri81)

Histologisch ist die Dermatitis als Nekrolyse der oberen Epidermis mit Einschmelzung des stratum granulosum und subkornealer Spaltung und Blasenformation definiert. Das dermatologische Bild kann wechseln, da häufig auch noch Superinfektionen besonders

mit *Candida* und *Staphylococcus aureus* hinzukommen. Die Zeichen solcher Infektionen können im klinischen Bild zum Teil sogar dominieren. Hautbiopsien sind nur dann pathognomisch, wenn sie von frischen Wundrändern entnommen werden. Diese Dermatose tritt nicht in jedem Fall auf (9 von 55 Patienten hatten keine typischen Hautveränderungen (Che)). (Blo80,Goi,Pri81)

Diabetes ist das am häufigsten vorkommende Symptom beim Glucagonom-Syndrom. 49 von 52 untersuchten Patienten hatten entweder erhöhte Nüchternblutzuckerspiegel oder einen pathologischen Glucosetoleranztest. Der Diabetes ist dann meist mit diätischen Maßnahmen ohne oder mit oralen Antidiabetica zu kontrollieren (nur 16 Patienten benötigten Insulin). Ketoacidose ist sehr selten, sie trat bei nur einem dieser 52 Patienten auf. Systemische Komplikationen wie AVK, Nephropathie und Retinopathie sind ungewöhnlich. Vermutlich sind die Betazellen in der Lage mittels ausreichender Insulinproduktion die excessive Glycogenolyse und Gluconeogenese wenigstens teilweise zu kompensieren. Da Diabetiker nicht routinemäßig auf Glucagonome untersucht werden, kann die Diagnose eines Diabetes der des Tumors um viele Jahre vorgehen (wenn letztere Diagnose überhaupt gestellt wird). (Blo80,Pri81,Wei)

Auf Grund der starken Hemmwirkung des Glucagons auf die Dünndarmperistaltik ist das Glucagonom klinisch in 5 % (ausgehend von diesen 55 Fällen) noch durch eine ganz exzessive, therapeutisch unbeeinflussbare Obstipation gekennzeichnet, die manchmal sogar zum Ileus führen kann. (Pri81)

Andere gastrointestinale Beschwerden waren bei 20 % der 55 Patienten episodische Diarrhoe und bei etwas mehr als 10 % Abdominalschmerzen. Signifikanter Gewichtsverlust ist - selbst bei kleinen, solitären und benignen Tumoren - ein ziemlich konstanter Befund. Der Gewichtsverlust kann dabei individuell sehr unterschiedlich sein (Streubreite 2-35 kg bei 39 von 43 untersuchten Patienten; bei den anderen vier war Gewichtsverlust kein hervortretendes Symptom). Der Gewichtsverlust ist vermutlich die klinische Manifestation der katabolen Glucagonaktivität. (Pri81)

Zusätzlich zeigen Patienten mit glucagonproduzierenden Tumoren (mindestens 25 % der 55 Untersuchten) eine erhöhte Thromboseneigung. Häufige Komplikationen dabei sind tiefe Beinvenenthrombosen und Lungenembolie. Manche Patienten prägen auch eine normochrome, normocytäre Anämie aus. (Blo80,Pri81)

Neurologisch-psychiatrische Störungen sind: Depression, Desorientiertheit, Nervosität und Schlaflosigkeit. Bei zwei Patienten sind auch Skotome vorgekommen, die sich aber wieder nach der Tumorentfernung zurückbildeten. (Kha, Pri81)

Daneben können häufig bei Frauen Infektionen des Harntraktes auftreten, bei solchen Fällen ist dann das Peritoneum an dem nekrotisch-migrierenden Erythem mitbeteiligt. (Pri81)

### 1.3.6 Diagnose

-----

#### 1.3.6.1 Laborbefunde

-----

Spiegel über 315 pg/ml sprechen für ein Glucagonom (normaler Glucagonspiegel: 50-150 pg/ml; meßbare Glucagonspiegel bei Glucagonpatienten: zwischen 315 und 96000pg/ml). Ein begleitender Plasmainsulinanstieg als Kompensation des Diabetes ist charakteristisch. Zusätzlich zum labordiagnostischen Anhaltspunkt eines Diabetes können weitere Laborbefunde die Diagnose des Glucagonoms unterstützen:

- normochrome, normocytäre Anämie (Hb: 8,5-10,5 oder niedriger, Eisen, Vitamin B12, Folsäure und Knochenmarkspunktion o.B.)
- Hypcholesterinämie (110-150 mg %)
- Hypoproteinämie (↓ Totaleiweiß, ↓ Albumin)
- Hypoaminoacidämie (Pri81, Wei)

#### 1.3.6.2 Lokalisationsdiagnose

-----

Wegen ihrer Größe zur Zeit der Untersuchung und der guten Vaskularisation kann man die meisten Glucagonome mittels CT oder der selektiven Arteriographie des Pankreas gut lokalisieren. Falls die Arteriographie fehlschlägt, kann die selektive Katheterisierung der Pankreasvenen mit Glucagonbestimmung weiterhelfen. (Ing77/1, Rei79, Wei) Weiteres s.bei Lokalisationsdiagnose der Insulinome.

### 1.3.7 Differentialdiagnose

Der Diabetes mellitus beim Glucagonom-Syndrom ist gegen einen Diabetes anderer Genese abzugrenzen; zumal der Diabetes dem Tumor um Jahre vorausgehen und damit das einzige Symptom sein kann. (Pri81)

Die Hautaffektionen beim Glucagonom können von einer subakuten Psoriasis fast nicht zu unterscheiden sein; sie haben allerdings häufig Nekrosen im Zentrum der Plaques. (Har)

Die Dermatose, wie sie aufgrund der niedrigen Aminosäurespiegel beim Glucagonomsyndrom beobachtet wird, tritt als Folge von Hypoaminoacidämie ebenso bei Malnutrition auf. Dieselbe Pathogenese spielt vermutlich auch bei der paraneoplastischen, bullösen Dermatose eine Rolle. (Hol79)

Vor kurzem wurde eine hereditäre Form der Hyperglucagonämie beschrieben, der eine hereditäre Störung der Glucagonbiosynthese mit autosomal dominantem Erbgang zugrunde liegt. Dabei kommt es bei völlig asymptomatischen Familienmitgliedern (analog der ebenfalls erst vor kurzen beschriebenen familiären Hyperproinsulinämie) zur fehlerhaften Freisetzung biologisch weitgehend unwirksamer Glucagonformen mit hohem Molekulargewicht. Das klinische Bild des Glucagonomsyndroms entsteht dagegen nur dann, wenn das biologisch voll aktive Glucagon mit einem Molekulargewicht von 3500 sezerniert wird. (Neu) Bei einer monozygoten Zwillingschwester fanden sich im Gegensatz zur Patientin normale Glucagonwerte ohne Hautveränderungen, was der Hyperglucagonämie als familiäre Entgleisung widerspräche. (Hol79)

### 1.3.8 Therapie

#### 1.3.8.1 Chirurgische Therapie

Falls eine Tumorklokalisation gelingt, bewirkt eine vollständige operative Resektion die Remission aller klinischen Symptome des Glucagonom-Syndroms. Ist der Tumor inoperabel, bestehen die Möglichkeiten der palliativen Chirurgie im "debulking" und in der Embolisierung der Arteria hepatica. (Weil)

#### 1.3.8.2 Medikamentöse Therapie

##### 1.3.8.2.1 Antihormonelle und symptomatische Therapie

###### 1.3.8.2.1.1 Somatostatin und Analoga

Somatostatin hemmt die Sekretion zahlreicher Hypophysen- und gastroentero-pankreatischer Hormone. In einer Dosierung von 500-1000 µg/1-3 h kann Somatostatin den basalen Glucagonspiegel senken. Die Wirkung hält allerdings nur bis ungefähr 1 Stunde nach Infusion an.

Vorteilhafter im Gebrauch - da langwirkend - sind synthetische Somatostatinnanaloge (z.B. SMS 201-995). Sie unterdrücken die Glucagonfreisetzung aus den Tumorzellen für längere Zeit um 80-85 % - allerdings liegen diese Spiegel dann immer noch über den Normwerten. Dabei bleibt die Glucagonsynthese unbeeinflusst, was sich in einer sichtbaren Rückkehr zu pathologischen Werten nach Therapieabbruch zeigt. Kahn (Kah81) konnte damit keine Verbesserung der Dermatose erzielen, während Sohrer (Soh) mittels langanhaltender, fortlaufender SMS 201-995 Infusion drastische Besserungen der Hautläsionen erreichte.

###### 1.3.8.2.1.2 Zink

Zinkspiegel im Blut korrelieren zwar nicht mit dem Vorhandensein oder Nichtvorhandensein der Hautausschläge, aber orale Verabreichung von Zink kann die Hautläsionen bessern, ohne jedoch die Plasmakonzentration von Glucagon zu beeinflussen. Ebenso können parenterale Aminosäureinfusionen zum Verschwinden der Hautaffektionen führen, indem sie die Hypoaminoacidämie korrigieren. (Fri82)

### 1.3.8.2.2 Chemotherapie

#### 1.3.8.2.2.1 Indikation zur Chemotherapie

Bei nicht resezierbaren oder metastasierenden Tumoren kommt die Chemotherapie zur Anwendung. Das Glucagonom ist möglicherweise mit einer DTIC-Monotherapie besser behandelbar als mit der 5-Fluorouracil/Streptozotocin-Standardtherapie. DTIC ist die alkylierende Substanz Dacarbazin (Diamino-Triazenoimidazol-Carboxamid oder DTIC).

Die DTIC-Monotherapie wurde kürzlich bei fünf Patienten mit malignem Glucagonom erprobt: bei allen war sie erfolgreich. Jeder Patient zeigte eine deutliche Verbesserung der klinischen Symptome einschließlich Gewichtszunahme und Rückgang der Dermopathie. Zusätzlich war bei jedem Patienten eine objektive Remission mit merklicher Abnahme des Plasmaglucagonspiegels sichtbar. Damit konnte man mit der DTIC-Monotherapie bessere Ergebnisse erzielen als mit Streptozotocin allein oder in Kombination mit 5-Fluorouracil. (May, Pri81)

#### 1.3.8.2.2.2 Induktionsschema

DTIC-Monotherapie (Kessinger 1977)

DTIC 250 mg/m<sup>2</sup> i.v. Tag 1-5

Wiederholung Tag 22-29

#### 1.3.8.2.2.3 Erhaltungs-/Konsolidierungstherapie

entfällt

#### 1.4 DAS VIPOM (VERNER-MORRISON-SYNDROM (VMS))

Synonyma: Diarrhoeogener Tumor, WDHA (watery diarrhea, hypokalemia, achlorhydria)-Syndrom

##### 1.4.1 Häufigkeit und Pathologie

Etwa 3-4 % der endokrinen Pankreastumoren führen zum Bild eines Verner-Morrison-Syndroms (VMS). Bis 1974 sind ungefähr über 60 Fälle mit diesem Syndrom publiziert worden. Die größte einzelne und umfangreichste Serie veröffentlichten Long et al. (Lon). Diese Serie erfaßt 62 Patienten - 52 mit Pankreas-Vipomen und 10 mit extrapankreatischen VIP sezernierenden Ganglioneuroblastomen - über eine 6-Jahres Periode (1973-1979). (Klo79, Wei)

Bei den Pankreas-Vipomen fand sich ein Altersgipfel zwischen 32 und 75 Jahren. Die Frauen sind mit 66 % etwas häufiger betroffen als Männer. Die Tumoren hatten meist einen Durchmesser kleiner als 8 cm. In 49 von 52 Fällen war der Tumor solitär. Etwa 40 % der endokrinen Tumoren beim VMS sind maligne; die Metastasen gehen in die Lymphknoten und Leber. (Lon) Weitere Daten zum Vergleich s. in Tab. 54.

| Autor                           | Klöppel 1979<br>Verner 1974 | Welbourn 1981                     | Long 1979 |
|---------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------|-----------|
| Anzahl (n)                      | n = 55                      | Keine Angaben                     | n = 62    |
| Häufigkeit                      | 3-4 %                       | 3-4 %                             | 3-4 %     |
| Intrapankreatische Lokalisation | 90-95 %                     | 80-85 %                           | 80-85 %   |
| Extrapankreatische Lokalisation | 5-10 %                      | 15-20 %<br>(Ganglioneuroblastome) | 15-20 %   |
| Solitäres Auftreten             | 100 %                       | 60 %                              | 95 %      |
| Multiples Auftreten             | -                           | 40 %                              | 5 %       |
| mit MEA I                       | ?                           | 5 %                               | n.a.      |
| Tumorgröße                      | 2-7 cm                      | n.a.                              | <8 cm     |
| Malignität                      | >40 %                       | 50 %                              | ca 40 %   |
| Immunhistologie                 | VIP (PP)                    | VIP-PP (80%)                      | VIP (PP)  |

Tab.54 Morphologische Kriterien von Vipomen

Die häufigste Ursache des VMS ist mit ungefähr 60 % eine Neoplasie der Pankreasinseln. Inselzellhyperplasie mit oder ohne Mikroadenome beobachtet man bei 10 % der Patienten. Als weitere Ursache des VMS (25 %) kommen extrapankreatische Tumoren und da vorallem Neurotumoren in Frage. Diese Tumoren setzen sich aus endokrinen Zellen und Nervenzellen zusammen; dazu gehören Ganglioneurome, Ganglioblastome und Phäochromozytome und vereinzelt auch noch Intestinalcarcinome und Bronchialcarcinome. (Wis) Long schließt die Inselhyperplasie, das Bronchialcarcinom und Intestinalcarcinoid aufgrund normaler VIP-Spiegel als Ursache des VMS aus. (Lon)

#### 1.4.2 Hormonbefunde beim Verner-Morrison-Syndrom

-----

Definitionsgemäß sind die Tumoren hauptsächlich aus VIP produzierenden Zellen zusammengesetzt; diese entsprechen am ehesten den D<sub>1</sub>-Zellen mit kleinen runden Granula, welche als Ursprungszellen des VIP angenommen werden. Bei mehr als 80 % der Patienten findet man excessiv erhöhte Spiegel von VIP in Plasma und Tumorgewebe. Tumorgewebe von Neurotumoren weist in der Regel höhere Konzentrationen an VIP auf als vergleichsweise das von Pankreasinseltumoren. (Wis)

Das VMS kann jedoch auch bei Tumoren ohne VIP-Produktion auftreten. In diesem Fall sind es Tumoren, die immunhistologisch überwiegend aus PP-Zellen (PP-om) aufgebaut sind und radioimmunologisch nur erhöhte PP-Spiegel ohne Beteiligung des VIP zeigen. PP im Plasma (allein oder zusätzlich) ist bei 70 % der Patienten mit VMS erhöht (Modlin et al. 1978). Hohe PP-Spiegel kommen ausschließlich bei Pankreastumoren und nicht bei den Neurotumoren vor. Die PP produzierenden Zellen sind von den VIP produzierenden Zellen verschieden. (Lon, Wis)

Bei 8 von 21 Patienten mit VMS fanden Jaffe und Condon (1976) auch noch signifikant erhöhte Prostaglandin (PGE)-Spiegel. Long konnte entgegen allen obigen Befunden ein VMS nur bei Patienten mit VIP produzierenden Tumoren diagnostizieren.

#### 1.4.3 Biochemie des vasoaktiven intestinalen Polypeptids

Heute erscheint es als fast gesichert, daß für die VMS-Symptomatik das vasoaktive intestinale Polypeptid verantwortlich ist. VIP ist ein lineares Polypeptid mit einer Aminosäuresequenz von 28 Aminosäuren und einem Molekulargewicht von 3326. Es hat große Ähnlichkeiten in der Struktur mit Sekretin, Glucagon und GIP. Das Hormon erhielt seinen Namen aufgrund seiner starken vasodilatatorischen und hypotensiven Eigenschaften. (Wis)

VIP kommt durchwegs im ganzen Körper verteilt vor. Die höchsten Konzentrationen findet man aber im Nervensystem (zentral, peripher und autonom) und im Magen-Darmtrakt. Im Nervensystem findet es sich vorallem im Hypothalamus, im Limbischen Cortex und Neocortex. Im Magen-Darmtrakt ist VIP in allen Teilen vorhanden: in größeren Mengen im Colon, Ileum und Jejunum und in kleineren Mengen auch im Antrum, Ösophagus, Fundus, Duodenum und Pankreas. Es befindet sich dort in den endokrinen Zellen und Nervenendigungen. VIP-erge Nerven sind heute als wesentlicher Bestandteil des peptidergen Nervensystems (Vagus und Darmnerven) anerkannt. Signifikante Mengen finden sich auch im Genitourethraltrakt und in der Lunge. (Wis)

Vagusstimulation und/oder depolarisierende Konzentrationen von  $K^+$  oder  $Ca^{++}$  führen zur Freisetzung von VIP aus Nervenendigungen oder endokrinen Zellen. Nur ein relativ kleiner Teil findet sich im Blutkreislauf. Die Halbwertszeit im Plasma ist 1 Minute. VIP wird vorwiegend in der Leber abgebaut. (Wis)

Im Plasma von Vipompatienten findet man noch kleinere Mengen von höhermolekulargewichtigem VIP vor; jene Form scheint biologisch weniger aktiv zu sein als das aus 28 Aminosäuren bestehende Molekül. (Lon)

Die Wirkungen von VIP sind in Tab. 55 aufgeführt. Als primäre physiologische Wirkungen sollen noch einmal herausgestellt sein:

- Funktion als Neurotransmitter, besonders im ZNS und im peripheren autonomen Nervensystem
- Dilatation der glatten Gefäßmuskulatur, besonders im Splanchnicus-, Coronar-, Zerebral- und Genitourethralgebiet
- Dilatation der glatten Muskulatur des Magen-Darm- und Genitourethraltraktes

---

Oesophagus

Erniedrigter Oesophagussphinkterdruck

Magen

Gesteigerte Adenylcyclase-Aktivität in der Mucosa  
Erniedrigte Mahlzeit-induzierte Gastrinfreisetzung  
Erniedrigte Magensäure- und Pepsinsekretion  
Verminderte Magenkontraktion

Dünndarm

Gesteigerte Adenylatcyclase-Aktivität in der Mucosa  
Gesteigerte Dünndarmsekretion  
Verminderte Kontraktion der glatten Dünndarmmuskulatur

Colon

Gesteigerte Adenylatcyclase-Aktivität  
Gesteigerte Dickdarmsekretion  
Verminderte Kontraktion der glatten Muskulatur

Pankreas

Gesteigerte Adenylatcyclase-Aktivität  
Gesteigerte  $\text{HCO}^-$  und Wassersekretion; gesteigerte Enzymsekretion  
Gesteigerte Insulin-, Glucagon- und Somatostatinsekretion

Leber

Gesteigerte Adenylcyclase-Aktivität  
Gesteigerte Glycogenolyse- und Gluconeogeneserate  
Gesteigerte Wasser- und Elektrolytsekretion in den Gallentrakt;  
gesteigerter Gallenfluß  
Verminderte Gallenblasenkontraktion

Blutkreislauf

Vasodilatation, Hypotonie, Tachykardie  
Gesteigerte Myokardkontraktion und Auswurfleistung des Herzes  
Gesteigerter Blutfluß im Splanchnikusgebiet und in der Peripherie

Hypothalamus und Hypophyse

Gesteigerte Freisetzung von Wachstumshormon, Prolaktin und LH bei  
Injektion in den 3.Ventrikel

Nebenniere

Gesteigerte Steroidbildung (1 % so potent wie ACTH)

Fettgewebe

Gesteigerte Adenylatcyclase-Aktivität und Lipolyse

Verschiedenes

Erniedrigte Blutplättchenaggregation; erhöhtes  $\text{Ca}^{++}$ , erniedrigtes  
 $\text{K}^+$  im Plasma; entspannte tracheobronchiale Muskulatur

---

Tab.55 Wirkungen des vasoaktiven intestinalen Polypeptids (Wis)

- Steigerung der Wasser- und Elektrolytsekretion im Pankreas und Magen-Darmtrakt
- Hormonfreisetzung aus Pankreasinseln, Magen-Darmtrakt und Hypothalamus. VIP scheint die Konzentration von cAMP zu erhöhen. Die Wirkungen des VIP sind wegen der kurzen Halbwertszeit nur kurzfristig. (Wis)

#### 1.4.4 Pathophysiologie und klinische Symptomatik

Das klinische Bild des VMS ist charakterisiert durch profuse wässrige Durchfälle, Hypokaliämie und Hypo- bis Achlorhydrie. Es wird daher auch als WDHA (watery diarrhea, hypokalemia, achlorhydria)-Syndrom oder pankreatische Cholera bezeichnet. Alle klinischen Merkmale des Syndroms können den physiologischen Wirkungen des VIP zugeschrieben werden.

Das klinische Bild wird beherrscht von der profusen, wässrigen Diarrhoe, der zunächst noch relativ beschwerdefreie Perioden folgen. Im Laufe der Zeit nimmt aber die Häufigkeit und Intensität der Durchfälle zu, so daß schließlich tägliche Stuhlvolumina von 6-10 Liter auftreten können. Diese Patienten haben alle ein wässriges Stuhlvolumen von über 20 ml/kg/Tag. Schleim-, Blutbeimengungen und Steatorrhoe sind nicht vorhanden. Bei einigen Patienten fiel zwischendurch zwar eine hohe fäkale Fettausscheidung auf, die Fettkonzentration im Stuhl war aber niemals höher als 54 mmol (15 g). (Neu,Lon,Wei)

Folgender Pathomechanismus wird angenommen: Neben der Hemmung der Wasser- und Elektrolytaborption im Jejunum und Colon macht VIP auch noch eine Nettosekretion in den Dünndarm. Zusätzlich steigern PGE<sub>2</sub> und PGF<sub>2α</sub> die Dünndarmkontraktion wie auch die Wasser- und Elektrolytsekretion. (Die Wirkung der Prostaglandine erklärt sich unmittelbar über die erhöhte cAMP-Konzentration, auf die VIP über die Stimulierung der Adenylatcyclase Einfluß hat (s.Tab.55).) (Wei,Wis)

Alle Patienten gaben Gewichtsverlust an. Dieser kann bis zu 27 kg betragen und ist mit dem Flüssigkeitsverlust zu erklären. Vielleicht hat die glucagonähnliche Struktur und Wirkung des VIP noch einen zusätzlichen Einfluß darauf. Abdominalschmerzen sind häufig (63 %). (Lon)

Ein zweites Kardinalsymptom ist die ausgeprägte Hypokaliämie mit Werten zwischen 2 und 3 mmol/l. Es ist nachgewiesen, daß beim Vipom mit dem Stuhl täglich bis zu 400 mmol Kalium verloren gehen können. Als klinischer Ausdruck der schweren Hypokaliämie und Dehydration stellen sich Nausea, Erbrechen, Lethargie, Muskelschwäche und Bauchkrämpfe ein. Werden diese enormen Flüssigkeits- und Elektrolytverluste während der diarrhoischen Periode nicht entsprechend substituiert, kann es durch Nierenversagen zum Exitus kommen. (Neu;Wis)

Ein weiteres, jedoch kein obligatorisches Symptom ist die Hypo- oder Achlorhydrie (28 % der Patienten hatten eine normale Magensäuresekretion). VIP ist, wie GIP ein starker Inhibitor der Magensäuresekretion. Wahrscheinlich hängt die Abnahme der Säuresekretion auch davon ab, ob der Tumor gleichzeitig in größeren Mengen GIP produziert. Interessanterweise wurde bei gleichzeitigem Vorliegen eines Gipoms beobachtet, daß man die Diarrhoeen im Gegensatz zum Vipom durch Steroide nicht beeinflussen kann. (Lon;Neu)

Weniger als die Hälfte der Patienten leiden auch noch an einer Hypercalciämie; diese ist teils auf die Elektrolytstörungen und teils auf den hohen Plasmaalbuminspiegel aufgrund der Dehydration zurückzuführen; andererseits liegt bei einigen Fällen (2 von 52) auch eine multiple endokrine Adenomatose mit Hyperparathyroidismus zugrunde. (Blo80;Lon)

Weitere Symptome sind: Bei 20 % Diabetes mellitus infolge der glucagonartigen Wirkung des VIP auf den Kohlenhydratstoffwechsel (gesteigerte Glycogenolyse und Gluconeogenese). In ebenso 20 % Auftreten von flushartigen Erscheinungen (die Ursache ist wahrscheinlich die vasodilatatorische Wirkung des VIP). Ferner als intraoperativer Nebefund eine riesige ausgeweitete Gallenblase (VIP relaxiert die glatte Muskulatur der Gallenblase). (Lon;Wei)  
Alle Symptome verschwinden nach erfolgreicher Tumoresektion.

Vipome zeigen sich in drei Hauptformen:

- als persistierende oder intermittierende, sekretorische Diarrhoe bei sonst negativen Ergebnissen in Routineuntersuchungen
- als perakute schwere Diarrhoe, hypokalämische Azidose und schweren Krankheitszustand
- als Tumor mit erst dann diagnostizierter oder sich entwickelnder Diarrhoe. Bei allen drei Formen ist die Hypokaliämie schon ausgeprägt und gar nicht selten von niedrigen Bicarbonatkonzentrationen begleitet. (God)

#### 1.4.5 Pathogenese der Diarrhoe beim WDHA-Syndrom

Die Meinungen über die humorale Substanz, die für das VMS (WDHA-Syndrom) verantwortlich ist, gehen noch auseinander; am wahrscheinlichsten erscheint das VIP.

War die begleitende Diarrhoe so schwer und anhaltend, daß sie mit einer signifikanten Hypokaliämie einherging, so hatten nach Bloom alle Patienten mit Pankreastumoren sowie normaler bzw. reduzierter Magensäuresekretion einen VIP-produzierenden Tumor. So untersuchte er die Wirkung von infundiertem VIP in einem experimentellen Schweinemodell. Das Schwein entwickelte eine schwere, wässrige Diarrhoe bei einem Plasma-VIP-Spiegel wie bei einem Menschen mit WDHA-Syndrom. (Blo78) Die meisten Veröffentlichungen vertreten ebenfalls diese Auffassung.

Andere neigen dazu, neben dem VIP auch noch andere Faktoren wie das Pankreatische Polypeptid und Prostaglandine in Betracht zu ziehen. Gestützt wird diese Überlegung dadurch, daß häufig bei Inselzelltumoren des Pankreas, die für das WDHA-Syndrom verantwortlich sind, neben VIP auch erhöhte Spiegel an PP gefunden werden oder sogar als alleinige Komponente auftreten. Zur Bedeutung des PP als potentieller Kandidat für das WDHA-Syndrom s. S.126.

Neben dem PP wurde kürzlich auch das Vorhandensein von Prostaglandinen bei Tumoren mit WDHA-Syndrom dokumentiert; damit wird das funktionelle Bild noch komplizierter. Von den Prostaglandinen E und A ist bekannt, daß sie die Säuresekretion im Magen hemmen, wässrige Diarrhoe und Flush hervorrufen und den Blutdruck senken. Vermutlich sind daher Prostaglandine am Zustandekommen des WDHA-Syndroms beteiligt. Ihr modulierender Einfluß auf die cAMP-vermittelte intrazelluläre Hormonwirkung ist ja bekannt, er hat denselben Angriffspunkt wie VIP. (Buk, Sei75)

Prostaglandine scheinen nicht nur in die Pathogenese der Diarrhoe beim VMS verwickelt zu sein, sondern auch beim Carcinoid-Syndrom und C-Zellcarcinom der Schilddrüse. Es ist dabei noch nicht sicher, ob die Prostaglandine dabei vom Tumor selbst freigesetzt oder lokal im Darm als Antwort auf einen spezifischen humoralen Stimulus hin synthetisiert werden. (Buk) Neuere Vorstellungen gehen jedoch dahin, daß Prostaglandine allgemein entscheidende Faktoren bei der Tumorentwicklung sind.

#### 1.4.6 Diagnose

##### 1.4.6.1 Labordiagnose

###### 1.4.6.1.1 Plasma

- Die VIP-Nüchternkonzentration im Plasma bei Patienten mit VMS ist erheblich erhöht. Die durchschnittliche Konzentration bei den 52 Patienten mit Pankreasvipom lag bei  $211 \pm 19$  pmol/l (Streubreite: 48-760 pmol/l). Vergleichsweise dazu hatten Kontrollpersonen Werte von  $3,4 \pm 0,4$  pmol/l (Streubreite: 0,5-16 pmol/l) (s. Abb. 16). Spiegel bis zu 40 pmol/l können bei Schwerkranken aufgrund einer VIP-Freisetzung aus ischämischem Gewebe vorkommen. Werte über 60 pmol/l sind jedoch bei Patienten, wenn sie nicht gerade im terminalen Schock liegen, diagnostisch für ein Vipom.
- Alle Patienten hatten eine zum Teil sehr schwere Hypokaliämie. Im fortgeschrittenen Krankheitsverlauf lag die K-Konzentration bei 93 % der Patienten dann sogar unter 2,5 mmol/l.
- Die Bicarbonatkonzentration ist erniedrigt; im fortgeschrittenen Stadium unterschritt sie bei 84 % der Patienten 15 mmol/l.
- Harnstoffserhöhung aufgrund der Dehydration war bei allen Patienten vorhanden. Normalisierung tritt bei intravenöser Volumensubstitution ein.
- Hypercalcämie fand sich bei 40 %; im fortgeschrittenen Stadium lagen die Nüchterncalciumspiegel bei 8% sogar über 3,0 mmol/l. Vitamin D und Parathormon waren im Normbereich. Hypophosphatämie trat bei 50 % der Patienten auf.
- Der Blutzucker war bei 50 % leicht erhöht; er erforderte keine Behandlung.
- Die Nüchternwerte von PP waren mit über 300 pmol/l bei 7 % der Patienten mit Pankreasvipom erhöht (Normwerte sind unter 100 pmol/l). PP scheint keine Symptome hervorzurufen. (God, Wei, Wis) Siehe dazu auch Tab. 56.

###### 1.4.6.1.2 Stuhl

Zahlreiche, voluminöse, wässrige Durchfälle mit einem Stuhlvolumen von 20 ml/kg/Tag; die Diarrhoe ist teils persistierend (50 %) bzw geht mit periodischen Teilremissionen einher (50 %). Keine Steatorrhoe. Manchmal kommen erhöhte VIP-Konzentrationen im Stuhl vor. (Wis)

|                                         |     |
|-----------------------------------------|-----|
| Erhöhte Plasma-VIP-Konzentration )      |     |
| Hypokalämische Acidose )                | 100 |
| Erhöhte Plasma-Harnstoffkonzentration ) |     |
| Reduzierte Magensäuresekretion          | 72  |
| Erhöhte Plasma-PP-Konzentration         | 65  |
| Hypophosphatämie                        | 50  |
| Hypercalcämie                           | 42  |

Tab.56 Inzidenz von pathologischen biochemischen Befunden bei Vipomen (%) (Lon)

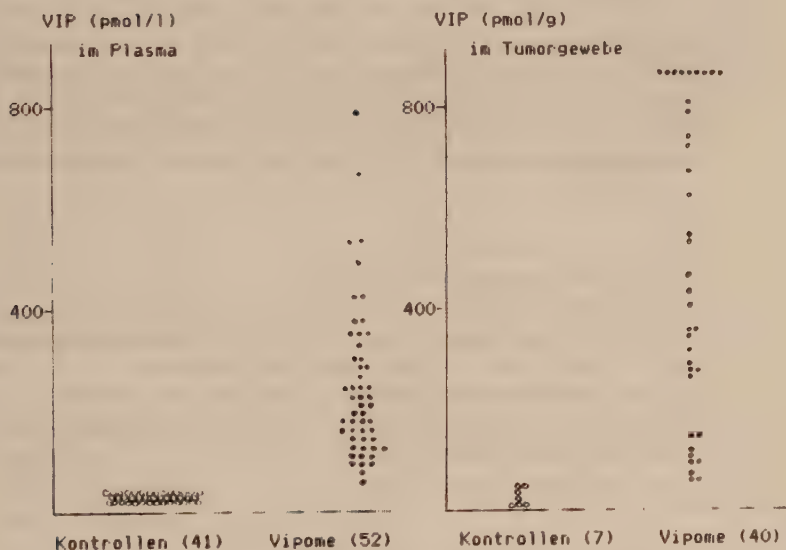


Abb.16 und 17 Nüchtern-VIP-Plasmakonzentrationen in Blutproben bzw Nüchtern-VIP-Tumorkonzentrationen im Tumorgewebe von VMS-Patienten. Zum Vergleich Nüchtern-VIP-Plasma- bzw Pankreasgewebskonzentrationen bei Kontrollpersonen (Lon)

#### 1.4.6.1.3 Niere

Evtl. verminderte Konzentrierungskapazität, erhöhtes Kreatinin und Harnstoff, hypokalämische Nephropathie oder Nierenversagen. (Wis)

#### 1.4.6.1.4 Mageninhalt

Hypo- oder Achlorhydrie mit geringer bzw fehlender Magensäuresekretion bei 72 % der Fälle. (Lon)

#### 1.4.6.1.5 Exokrine Pankreassekretion

Normale Basal- und sekretinstimulierte Volumen- und Bicarbonatsekretion. (Wis)

#### 1.4.6.1.6 Tumorgewebe

- Die durchschnittliche VIP-Konzentration bei 40 Vipomen war  $619 \pm 95$  pmol/g Tumorgewebe verglichen mit  $33 \pm 8$  pmol/g bei normalem Pankreasgewebe (s.Abb.17) (Methode: RIA).
- PP im normalen Pankreasgewebe betrug  $907 \pm 284$  pmol/g und in Pankreastumoren  $1248 \pm 370$  pmol/g. PP war in Ganglioneuroblastomgewebe nicht vorhanden. (Lon)

#### 1.4.6.2 Lokalisationsdiagnose

Die häufig sehr kleinen Vipome sind präoperativ oft schwierig zu lokalisieren. Zwar ist die selektive Angiographie von Pankreas und Leber erfolgreich eingesetzt worden, der selektiven Katheterisierung der Pankreasvenen mit Hormonbestimmung ist jedoch der Vorzug zu geben (Lon).

#### 1.4.7 Differentialdiagnose

Das Verner-Morrison-Syndrom ist nicht auf intrapankreatische Tumoren beschränkt. Zu solchen nichtpankreatischen Vipomen zählen die Ganglioneurome oder Ganglioneuroblastome, wovon gelegentlich Kinder betroffen sind. Das klinische Bild ist mit dem von Pankreasvipomen identisch.

Erhöhte VIP-Spiegel liegen sonst bei keiner Diarrhoeform anderer Genese und/oder sonstigen endokrinen Tumoren vor - jedesmal ist der VIP-Spiegel unter 30 pmol/l (s.dazu Tab.57).

Erhöhte VIP-Spiegel finden sich noch bei folgenden Krankheitszuständen: im hepatischen Koma und Kreislaufschock bei Leberzirrhose (mit oder ohne Shunt). Ebenso kann eine signifikante Erhöhung des VIP bei einer akuten Ischämie im Darmtrakt vorkommen. Ähnlich habe auch Patienten mit akutem Kreislaufversagen erhöhte VIP Spiegel. Da VIP sehr schnell metabolisiert wird, ist die bei solchen akuten Zuständen beobachtete Erhöhung nur vorübergehend erfaßbar und bereitet insofern keine differentialdiagnostischen Schwierigkeiten. (Blo80)

| Tumoren mit Diarrhoe                        |      |                      |      |
|---------------------------------------------|------|----------------------|------|
| C-Zellcarcinom der Schilddrüse              | 0/11 | Carcinoid-Syndrom    | 0/32 |
| Bronchialcarcinom                           | 0/12 | Gastrinom            | 0/26 |
| Diarrhoen nichttumoraler Genese             |      |                      |      |
| Laxantienabusus                             | 0/11 | Pankreasinsuffizienz | 0/36 |
| M. Crohn                                    | 0/23 | Short-bowel-Syndrom  | 0/11 |
| Colitis ulcerosa                            | 0/19 | Diabetische Diarrhoe | 0/14 |
| Akute Infektion                             | 0/23 |                      |      |
| Weitere Tumoren ohne Diarrhoe               |      |                      |      |
| Insulinome                                  | 0/17 | Glucagonome          | 0/17 |
| Ektopische ACTH-sezernierende Tumoren       | 0/23 | Hypophysentumoren    | 0/40 |
| Nichtpankreatische Adenocarcinome des Darms | 0/28 | Pankreas             | 0/17 |

Tab.57 Inzidenz erhöhter Plasma-VIP-Konzentrationen bei Diarrhoen und/oder Tumoren anderer Genese (Lon)

#### 1.4.8 Therapie

##### 1.4.8.1 Chirurgische Therapie

Bei resezierbaren Tumoren ist auf jeden Fall die operative Entfernung des Tumors angezeigt (s.Tab. 58). Bei Erfolg führt das zum Verschwinden aller klinischen Symptome. (Lon)

##### 1.4.8.2 Symptomatische Therapie

Im Vordergrund stehen zu Beginn die Wasser- und Elektrolytbilanzierung bei Dehydration, Azidose und Nierenversagen. Die anti-hormonelle Therapie beruht auf Indomethacin und Corticosteroiden.

###### 1.4.8.2.1 Indomethacin

Tumoren mit Prostaglandinbeteiligung sprechen sehr gut auf Indomethacin, einem Prostaglandininhibitor an.

###### 1.4.8.2.2 Corticosteroide

Weiterer Salz- und Wasserverlust kann durch eine Corticosteroidtherapie (z.B. Prednisolon 20 mg/die und mehr) verhindert werden. (Wis) Kurzfristige Remissionen konnte man mit einer sehr hoch dosierten Corticosteroidtherapie erreichen; Rückfälle traten dennoch gewöhnlich wieder innerhalb von 2 Monaten auf. (Lon)

Mit einer zusätzlichen intravenösen Gabe von Actinomycin D 0,5 mg/die für 5 Tage monatlich konnte die Cortisondosierung, bei der eine vollständige Remission nach vorhergehender Therapieresistenz (Indomethacin oral und Streptozotocin 1 g/Woche )

|                        | effektiv | ineffektiv |
|------------------------|----------|------------|
| Chirurgie              | 17       | 7          |
| Streptozotocin         | 7        | 1          |
| Corticosteroide        | 5        | 1          |
| Fluorouracil/Carmustin | 1        | 0          |

Tab.58 Ansprechbarkeit von Vipomen auf Therapieformen bei 52 Patienten (Lon)

eintrat, auf 20 mg/die reduziert werden. Mit einer fortgeführten Erhaltungstherapie von 5 mg Cortison/die und alle 4-8 Wochen verabreichtem Actinomycin blieb die Patientin bis jetzt für 2 Jahre beschwerdefrei. (Fen)

#### 1.4.8.3 Chemotherapie

Bewährt hat sich Streptozotocin allein oder in Kombination mit 5-Fluorouracil. Induktionsschemata s. bei Insulinomen.

#### 1.4.8.3.1 Leukozyten-Interferon (Eva)

Gute Erfolge erzielte Öberg (Obe85) mit der Gabe von Human-Leukozyten-Interferon in einer Dosierung von  $3 \times 10^6$  -  $6 \times 10^6$  IU/die i.m. bei zwei bis dahin therapieresistenten Patienten. Die Besserung (Rückgang des Stuhl Volumens und des Plasma-VIP) trat innerhalb von 3-5 Tagen nach Therapiebeginn ein. Nach 3 Monaten Behandlung reduzierte sich die Tumormasse; Tumorreste waren allerdings auch noch nach 15 Monaten Therapie vorhanden. Als Wirkungsmechanismus vermutet man eine direkte Hemmung der Tumorzell-Hormonproduktion; näheres ist noch nicht bekannt.

#### 1.4.9 Verlauf und Prognose

Akute Todesfälle können jederzeit aufgrund von Dehydratation, Hypokaliämie und Niereversagen eintreten. Die Lebenserwartung kann bei unbehandeltem Tumor und nicht beherrschbarer Symptomatik evtl. nur noch Monate betragen. Dagegen sind mit entsprechender Therapie schon Remissionen von einigen Jahren erzielt worden. (Wei)

Zur Rezidiventdeckung und Therapieüberwachung bei malignen Vipomen eignet sich die Überwachung der Plasma-VIP-Konzentrationen, da die VIP-Konzentration im Blut, lange bevor sich Symptome entwickeln, ansteigt. (Lon)

## 1.5 DAS PPom

-----

### 1.5.1 Ätiologie und pathologische Anatomie

-----

Endokrine Pankreastumoren mit Beteiligung des pankreatischen Polypeptids (PP) zeigen sich in drei verschiedenen Formen:

- als reine PP produzierende Tumoren
- als gemischte Tumoren, die PP-Zellen enthalten
- als eine begleitende PP-Zellhyperplasie bei endokrinen Tumoren aller Art.

Über 50 % der endokrinen Pankreastumoren sezernieren zusätzlich zu ihren Hauptprodukt(en) PP; das Plasma-PP bei Patienten mit solchen Tumoren ist oft viel höher als vergleichsweise bei Kontrollpersonen selbst nach Stimulation. Welbourn (1978) fand PP-produzierende Zellen (PP- oder F-Zellen) bei 39% der Insulinome, 67 % der Glucagonome, 50 % der Vipome, 17 % der Gastrinome und 33 % der ACTHome; 50 % der Patienten mit Carcinoidtumoren haben leicht erhöhtes Plasma-PP, obwohl die Ursprungszellen in diesen Fällen unbekannt sind (Welbourn, 1981). Wie im Kapitel zuvor schon erwähnt, ist das Plasma-PP bei nahezu 80 % der Patienten mit Pankreasvipomen erhöht. (Wei) Weitere PP-Plasmaspiegel endokriner Tumoren s. Tab. 59.

D.h., Inselzelltumoren, die subnormale, normale bzw. erhöhte PP-Konzentrationen gegenüber dem normalen Pankreasgewebe enthalten, können mit normalen oder hohen PP-Plasmaspiegeln einhergehen. Sehr hohe Plasmaspiegel liegen in erster Linie bei Primär- oder Lebermetastasen vor. Diese Befunde sind als ein Zeichen von extratumoraler pankreatischer PP-Zellhyperplasie deutbar. (Lar76)

Aufgrund der hohen Plasma-PP-Werte versuchte man PP als Tumormarker bei endokrinen Pankreastumoren auszunützen; aber einerseits hat nur ungefähr die Hälfte aller Patienten mit solchen Tumoren erhöhte PP-Werte und andererseits findet man erhöhtes Plasma-PP auch bei älteren Leuten und anderen Krankheitszuständen (s. bei Differentialdiagnose und Tab. 59). (Wei)

Es existieren nur wenige bekannte Fälle von Tumoren, die PP allein sezernieren. Diese zeigen keinerlei klinische Symptomatik. (Klo81)

|                      | Erhöhte PP-Spiegel |            |
|----------------------|--------------------|------------|
|                      | Plasma             | Inseltumor |
| PP-om                | 100 %              | +          |
| VIP-om               | 77 %               | +          |
| Glucagonom           | 50 %               | +          |
| Gastrinom            | 26 %               | +          |
| Insulinom            | 22 %               | +          |
|                      |                    | Inseln     |
| Juveniler Diabetes   | +                  | +          |
| Altersdiabetes       | +                  | +          |
| Pankreasinsuffizienz | +                  | +          |

Tab.59 Erkrankungen, die mit erhöhten Beträgen von PP im Plasma und/oder Pankreas einhergehen (Wis)

## 1.5.2 Biochemie und Pathophysiologie des Pankreatischen Polypeptids

Das pankreatische Polypeptid (PP) ist ein kürzlich entdecktes Hormon des Pankreas. Obwohl es fast ausschließlich im Pankreas vorkommt, scheint es ein Hormon zu sein, das weitgehend über die Nahrungsaufnahme reguliert wird (s.Tab.60). Es besteht aus einer Sequenz von 36 Aminosäuren und hat ein Molekulargewicht von 4200. (Wis)

Physiologischerweise steigt die basale und die durch Stimulation erzeugte Konzentration des Plasma-PP vom 3. bis 7. Lebensjahrzehnt bei Gesunden kontinuierlich an. Basalspiegel liegen durchschnittlich um 80 pg/ml. Ein Sekretionsanstieg des PP im Plasma um das 8-10-fache erfolgt nach einer gemischten Mahlzeit oder Proteingabe; der Anstieg kann bis zu mehreren Stunden anhalten. Glucose oder Triglyceride verursachen dagegen einen nur schwachen und kurzfristigen Anstieg. Vagusstimulation direkt oder indirekt (über gastrointestinale Hormone wie Gastrin, Sekretin und Cholezystochinin) führt ebenfalls zur Sekretionssteigerung. Vagotomie und Atropin können diese postprandiale Sekretion blockieren (s.Tab.60). (Wis)

PP sezernierende Zellen (PP-Zellen) finden sich im peripheren Teil der Pankreasinseln. Die Konzentration des PP ist im Pankreaskopf am höchsten und nimmt zum Pankreasschwanz hin ab. PP und Glucagon sind regional reziprok verteilt. Die Zahl der PP-

---

| Stimulation:              | Hemmung:                 |
|---------------------------|--------------------------|
| Gemischte Mahlzet         | Vagotomie                |
| Orale Triglyceride        | Atropin*                 |
| Orale Proteine            | Somatostatin             |
| Aminosäuren*              |                          |
| Orale Glucose             |                          |
| Pentagastrin*             | Ohne Wirkung:            |
| Vagusstimulation          | Cimetidin*               |
| Sekretin*                 | Ansäuerung des Duodenums |
| Magendehnung              | Katecholamine*           |
| Acetylcholin*             | Histamin*                |
| Hypoglycämie (Insulin)    | Glucagon*                |
| Nüchternzustand (72 Std.) | PGE2                     |
| Anstrengung               | Bombesin                 |
| Ca ++                     |                          |
| VIP*                      |                          |
| GIP*                      |                          |
| CCK*                      | * intravenös verabreicht |

---

Tab.60 Sekretion des Pankreatischen Polypeptids (Wis)

Zellen außerhalb des Pankreas ist so gering, daß nach totaler Pankreatektomie im Radioimmunoassay praktisch kein PP mehr im Plasma zu bestimmen ist. (Wis)

Exogen zugeführt hemmt PP die Sekretion von Pankreasenzymen und die Gallenblasenkontraktion. Die physiologische Bedeutung samt Biosynthese ist noch unbekannt.

### 1.5.3 Klinische Symptomatik

-----

Die wenigen bekannten nur PP sezernierenden Tumoren zeigen keine klinische Symptomatik. (Klo81)

### 1.5.4 Diagnose

-----

entfällt



Abb.18 Korrelation zwischen dem Alter und den basalen Serumkonzentrationen von PP bei 100 Kontrollpersonen (Gep)

### 1.5.5 Differentialdiagnose

Erhöhte Plasmaspiegel von PP kommen vor:

- im Alter
- bei Laxantienabusus
- Diabetes mellitus (juveniler und Altersdiabetes)
- Nierenversagen
- Bronchialcarcinoid
- Subakuter Lupus erythematodes
- Chronische Polyarthrit
- Peptisches Ulcus
- Pankreasaffektionen (Wei)

Die PP-Zellen reagieren dann mit einer Hyperplasie. Im Pankreas gesunder junger Menschen sind PP-Zellen selten. Sie nehmen mit dem Alter zu (s. Abb. 18). PP-Zellen treten verstärkt in pathologischen Zuständen auf, die im Pankreas Entzündung und Sklerose verursachen, wie Pankreasfibrose, Pankreatitis, Angiosklerose, exokrine und endokrine Pankreasgeschwülste. Die auffälligste Hyperplasie findet man jedoch im Pankreas vorwiegend juveniler, insulinabhängiger Diabetiker. Bei diesen Patienten gibt es zahlreiche Inseln, die nur aus PP-Zellen bestehen, während andere aus Glucagon- und Somatostatinzellen zusammengesetzt sind. Die PP-Zellen entstehen im Gangepithel und wandern von dort aus in das umliegende exokrine Gewebe, wo sie einen speziellen Inseltyp bilden. (Gep)

### 1.5.6 Therapie

entfällt; im Vordergrund steht die Therapie der entsprechenden endokrinen Tumoren (Insulinom, Gastrinom, Vipom ect.).

## 1.6 DAS SOMATOSTATINOM ("INHIBITORY"-SYNDROM)

### 1.6.1 Häufigkeit, Ätiologie und pathologische Anatomie

Somatostatinome sind extrem selten. Die ersten beiden sicheren Somatostatinome wurden 1977 erwähnt (Gan, Lar77) und daraufhin 1979 nochmals 6 Fälle (Kre79); weitere 9 Fälle folgten zwischen 1979 und 1983 (Wod). Somatostatinome sind in der Regel im Pankreas lokalisiert, aber auch Lokalisationen wie Duodenum (Kan) und Jejunum (Alu) kommen vor.

Der Primärtumor war bei allen neun Patienten (bis März 82) solitär und machte im Durchmesser 0,6-20 cm aus. Fünf der Patienten hatten Metastasen. Die Metastasierung erfolgt gewöhnlich in die Leber. Ein Patient hatte auch multiplen Befall des Skeletts, der Haut, der Nebennieren und des Ovars. (Wei)

Zusätzlich kann Somatostatin entop noch von einer großen Zahl von Insulinomen, Glucagonomen, Vipomen und Gastrinomen oder ektop von kleinzelligen Bronchialcarcinomen, C-Zellcarcinomen der Schilddrüse und Thymomen sezerniert werden. Somatostatinome können auch im Rahmen einer MEA I auftreten. Von Somatostatinomen ektop sezernierte Hormone sind ACTH und Calcitonin. (Wis)

### 1.6.2 Biochemie und Physiologie des Somatostatins

Somatostatin (SS) ist ein zyklisches Tetradecapeptid mit einem Molekulargewicht von 1639. Die Bezeichnung stammt von seiner Wirkung, die Freisetzung von Wachstumshormon (Somatotropin) aus der Hypophyse zu hemmen. (Wis)

SS kommt hauptsächlich im ZNS und im Magen-Darmtrakt vor. Im ZNS ist SS in Neuronen vieler Gehirnnareale (wie Hypothalamus, Mesencephalon, Cortex, Pons, Cerebellum) und des Rückenmarks einschließlich afferenter Spinalganglien sowie in Nervenfasern der Hypophyse lokalisiert. Im Magen-Darmtrakt findet es sich in

peptidergen und adrenergen, weniger in cholinergen Nervenfasern (Vagus, Sympathicus und Darmwandnerven) sowie vorallem in den D-Zellen des Pankreas und des Magen-Darms - und zwar dort von proximal nach distal in abnehmenden Konzentrationen - und in geringem Maße auch in der Schilddrüse. Anders als Glucagon und PP, die ja regional reziprok verteilt sind, ist SS genauso wie Insulin in allen Inseln in relativ konstantem Verhältnis vorhanden. (Wis)

D-Zellen und peptiderge Nervenfasern, die SS enthalten, liegen in unmittelbarer Nähe zu anderen Zellarten, und zwar Zellarten, deren Sekretion durch SS gehemmt wird. Sehr wahrscheinlich muß man deshalb auch eine parakrine oder neurokrine Funktion des SS annehmen: Die in den Inseln zwischen den A- und B-Zellen liegenden D-Zellen nehmen durch direkte Einwirkung des SS auf die benachbarten Zellen Einfluß auf die jeweilige Zusammensetzung der aus den Inseln sezernierten Menge von Insulin und Glucagon. Entsprechend stellt man sich die Regulation weiterer Sekretionsprodukte aus SS-Zellen und -Nervenfasern benachbarten Zellen vor.

Ferner wirkt Somatostatin als Neurotransmitter und neurokrin (s.Tab.8). Nur ein kleiner Teil wird endokrin sezerniert. Dieses im Blutkreislauf erscheinende SS wird sehr schnell von der Leber abgebaut (die Halbwertszeit im Plasma ist 1-3 Minuten). (Wis)

Die drei wichtigsten Wirkorte des SS sind die Hypophyse, das Pankreas und der Magen-Darm. Jedes dieser Organe synthetisiert und setzt je nach Eigenbedarf SS frei. Die Biosynthese des SS läuft vermutlich über mehrere höhermolekulargewichtige Vorläufermoleküle. Im Blut von Somatostatinopatienten finden sich neben dem normalen (MW 1600) SS auch Komponenten mit einem Molekulargewicht von 3000 und 12000. Die biologische Aktivität der größeren Komponenten ist vermutlich geringer. (Kre79; Wei; Wis)

Eine Sekretionssteigerung von SS bewirken die meisten Nahrungsmittel. Zusätzlich können noch Glucagon und Neurotransmitter des sympathischen  $\beta$ -adrenergen Nervensystems die Somatostatinsekretion des Pankreas stimulieren. Acetylcholin und  $\alpha$ -adrenerge Stimulation hemmen die Somatostatinfreisetzung. (Wis)

Die physiologischen Wirkungen des Somatostatins sind in Tab.61 und 62 (Spalte 1) dargestellt. Es ist noch nicht ganz offensichtlich, welche dieser vielen Wirkungen physiologische Kontrollmechanismen darstellen, da zu vielen Wirkungen pharmakologische Somatostatinkonzentrationen erforderlich sind. (Wis)

| Zielorgan Pathophysiolog. Wirkung d. SS |                    | Erwartete Wirkungen und Symptome<br>Labor<br>Klinik     |                                                      | Beobachtete Wirkungen und Symptome<br>Labor<br>Klinik        |                                 |
|-----------------------------------------|--------------------|---------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| Hypophyse                               | ↓ GH               | ↓ GH-Sekretion<br>nach Stimulation                      | niedriger<br>Insulinbedarf                           | ↓ GH-Sekretion<br>nach Argininsgabe                          | niedriger<br>Insulinbedarf      |
|                                         | ↓ TSH              | ↓ TSH-Sekretion<br>auf TRH                              | Hypothyreose ?                                       | normale TSH-Sekretion auf TRH                                | Euthyreose                      |
| Inseln                                  | ↓ Insulin          | ↓ Insulin-Sekretion<br>nach Glucosegabe                 | Leichter Diabetes                                    | ↓ Insulinsekretion<br>nach Glucosegabe                       | Leichter Diabetes               |
|                                         | ↓ Glucagon         | ↓ Glucagon-Sekretion<br>nach Argininsgabe               |                                                      | ↑ Glucagonsekretion<br>nach Argininsgabe                     |                                 |
|                                         | ↓ PP               | ↓ postprand. Anstieg                                    |                                                      | nicht meßbar                                                 |                                 |
| GI-Trakt                                | ↓ Gastrin          | postprandialer Anstieg                                  |                                                      | postprandialer Anstieg normal<br>(reaktive Hypogastrinämie?) |                                 |
|                                         | ↓ CCK-Pankreozymin | ↓ postprandiale Pankreasenzymsekretion                  | ↓ Gallenblasenkontraktion<br>Maldigestion von Fetten | ↓ postprandialer Enzymanstieg                                | Maldigestion<br>Cholelithiasis  |
|                                         | ↓ Sekretin         | ↓ Volumen- u. HCO <sub>3</sub> -Gehalt d. Pankreassafts | Maldigestion                                         | ↓ Volumen- u. HCO <sub>3</sub> -halt d. Pankreassafts        | Maldigestion                    |
|                                         | ↓ GIP              | ↓ postprandialer Anstieg des GIP                        |                                                      | kein postprandialer Anstieg des GIP                          |                                 |
| Niere/<br>Renin                         | ↓ Reninaktivität   | ↓ Reninsekretion<br>nach β-Stimulation                  | keine                                                | nicht untersucht                                             | keine                           |
| Erythropoetin                           | nicht geprüft      | ↓ Retikulozytenbildung<br>nach Blutverlust              | normozytäre, normochrome Anämie                      | nicht untersucht                                             | normochrome, normozytäre Anämie |

Tab. 6.1 Wirkungen erhöhter Somatotatinspiegel auf das endokrine System (nach Kre79)

| Zielorgan          | Pharmakologische Wirkung des SS                         | Erwartete Wirkungen und Symptome Labor                      | Klinik                   | Beobachtete Wirkungen und Symptome Labor                                                                                        | Klinik                   |
|--------------------|---------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|--------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| Magen              | ↓ HCl-Sekretion auf Pentagastrin, Histamin und Mahlzeit | ebenso                                                      | "Dyspepsie", postprand.  | BAQ 0,04 mmol/h<br>MAQ 2,84 mmol/h<br>(nach Pentagastringabe)                                                                   | "Dyspepsie", postprand.  |
|                    | ↓ Pepsin-Sekretion auf Mahlzeit                         | ebenso                                                      | Völlegefühl              | nicht geprüft                                                                                                                   | Völlegefühl              |
|                    | ↓ Magenentleerung                                       | ebenso                                                      |                          | 100 % d. Tc markierten Mahlzeit ist nach 60 min im Magen (normal: 50 %)                                                         |                          |
| Dünndarm           | ↓ Glucose, AS und Fettabsorption                        | ebenso                                                      | "Indigestion"            | Verzögerter postprand. AS-, KH- u. Fettanstieg im Plasma; niedrige Glucose und AS-Absorption bei intestinalen Perfusionsstudien | "Indigestion"            |
|                    | Motilitätsänderung                                      | Gesteigerte Frequenz interdigestiv transportierter Partikel |                          | Interdigestiv transportierte Partikel bei einem Intervall von 38 min (normal: 120 min)                                          |                          |
| Gallenblase        | ↓ Kontraktilität                                        | ebenso                                                      | Cholelithiasis           | röntgenologischer Nachweis von Gallensteinen                                                                                    | Cholelithiasis           |
| Exokrines Pankreas | ↓ Volumen-, Bicarbonat- u. Enzymsekr. auf Stimuli       | ebenso                                                      | Maldigestion Steatorrhoe | ↓ Volumen-, Bicarbonat- u. Enzymsekretion (im Sekretintest)                                                                     | Maldigestion Steatorrhoe |
| Speicheldrüse      | nicht geprüft                                           | nicht geprüft                                               | Trockener Mund           | nicht geprüft                                                                                                                   | trockener Mund           |
| Splanchn.-         | vermindert                                              | ebenso                                                      | ?                        | nicht geprüft                                                                                                                   | ?                        |

Tab. 62 Wirkungen erhöhter Somatostatinspiegel auf d. Verdauungsorgane (nach Kre79)

### 1.6.3 Klinische Symptome

---

Obwohl gewöhnlich maligne, sind Somatostatinome doch langsam wachsende Tumoren. Die Diagnose wird im allgemeinen spät gestellt und dann eher durch die Entdeckung einer Tumormasse als durch das Vorhandensein spezifischer Zeichen und Symptome veranlaßt. Die relativ milden Symptome beruhen wahrscheinlich auf der verminderten biologischen Aktivität der vom Tumor sezernierten höhermolekulargewichtigen Somatostatinformen. Verglichen mit der Vielfalt von Wirkungen, die SS im Experiment zeigt, verursacht das Somatostatinom relativ wenig metabolische Störungen und klinische Symptome. (Weil)

Man ist versucht, Somatostatinome als nicht aktive Inselstumoren zu beschreiben. Sie zeigen nämlich ein klinisches Bild mit Symptomen, die so unspezifisch und alltäglich sind, daß bis jetzt nur ein einziges Somatostatinom präoperativ aufgrund klinischer Symptome entdeckt wurde (Kre79). Es fallen hauptsächlich folgende Symptome auf: Hypochlorhydrie, Malabsorption, Steatorrhoe, Diarrhoe, verminderte Glucosetoleranz, Gewichtsverlust und eine große Gallenblase mit Cholelithiasis (s.Tab.63).

Die Hyperglycämie ist im allgemeinen mäßig (zwischen 130 und 170 mg %), es kann nach hoher Kohlenhydratzufuhr dann aber doch zu ausgeprägtem postprandialen Blutzuckeranstieg kommen. Ein Patient hatte noch zusätzlich eine Hyperketonämie. Die Hyperglycämie entspricht der geringen sogenannten "endogenen Hyperglycämie" infolge der hepatischen Glucosebildung. Bei intaktem Glucagonmechanismus - etwa bei Insulinmangel-Diabetes - ist die endogene Hyperglycämie sehr stark ausgeprägt, wozu beim Insulinmangel infolge ungenügender Glucoseverwertung noch eine sogenannte "diabetische exogene Hyperglycämie" kommt. Bei Unterdrückung der Insulin- und Glucagonwirkung unter Somatostatin bleibt somit nur mehr die geringe endogene hepatische Glucosebildung übrig; eine Ketose ist dabei theoretisch nicht zu erwarten (s.Tab.61). (Kre79,Weil)

Die von SS unterdrückte Freisetzung von Gastrin, CCK, Sekretin, GIP und GLI führt zu der Vielfalt gastrointestinaler Symptome wie: Hypochlorhydrie, Indigestion, postprandiales Völlegefühl, Aufstoßen, Erbrechen, Abdominalschmerz, Maldigestion, Diarrhoe, Steatorrhoe und Neigung zu Cholelithiasis infolge vermindelter postprandialer Gallenblasenkontraktion (s.Tab.61 und 62). (Kre79)

|                       |                |                         |                      |                            |                  |                                                       |
|-----------------------|----------------|-------------------------|----------------------|----------------------------|------------------|-------------------------------------------------------|
| Alter                 | 55             | 46                      | 54                   | NE                         | 70               | 52                                                    |
| Geschlecht            | w              | w                       | m                    | NE                         | w                | m                                                     |
| Cholelithiasis        | +              | +                       | -                    | +                          | +                | +                                                     |
| Diabetes              | +              | +                       | +                    | +                          | +                | +                                                     |
| Steatorrhoe           | +              | NU                      | NU                   | +                          | +                | +                                                     |
| Diarrhoe              | +              | -                       | -                    | -                          | +                | +                                                     |
| Hypochlorhydrie       | +              | -                       | NU                   | NU                         | +                | +                                                     |
| Anämie                | NE             | +                       | NE                   | NE                         | NE               | +                                                     |
| Gewichtsverlust       | +              | +                       | +                    | +                          | +                | +                                                     |
| Lebermetastasen       | +              | -                       | +                    | +                          | +                | +                                                     |
| Lokal.d. Primärtumors | Pankr.-kopf    | Pankreas-kopf           | Pankreas-schwanz     | NE                         | NE               | Pankreas-kopf                                         |
| Zusätzl. Merkmale     | keine          | keine                   | ACTH-Produkt.        | keine                      | Calcitonin-Prod. | Calcitonin-Prod.                                      |
| Therapie              | Whipple-Op.    | Whipple-Op.             | Explorat. Laparat.   | Chemoth. m. Streptozotocin | Whipple-Op.      | Whipple-Op. Doxorubicin Streptozotocin 5-Fluorouracil |
| Verlauf               | Exitus postop. | weitere 4 Jahre asympt. | Exitus postop.       | Nicht bekannt              | Exitus postop.   | Nicht bekannt                                         |
| NE: nicht erwähnt     |                |                         | NU: nicht untersucht |                            |                  |                                                       |

Tab.63 Klinische Symptome bei 6 Patienten mit Somatostatinomem (Kre79)

Somatostatin scheint auch die Wasserabsorption im Dünndarm zu verzögern, indem es einen direkten Einfluß auf die Mucosa unabhängig von der intestinalen Durchgangszeit auszuüben vermag; über die ganze Dünndarmlänge gesehen ist die Absorption zwar verzögert, aber dennoch vollständig. Die Steatorrhoe dagegen reflektiert das Ausbleiben einer intraluminalen Verdauung (Mangel an Verdauungsenzymen), die auch die mehr distal gelegenen Dünndarmsegmente nicht mehr kompensieren können (s.Tab.62). (Kre79)

#### 1.6.4 Diagnose

##### 1.4.6.1 Labordiagnose

Somatostatinspiegel sind stark erhöht: sie können Werte bis über 10000 pg/ml erreichen. Normalwerte liegen unter 100 pg/ml. SS kommt neben der normalen 1600 Dalton-Komponente auch in Formen mit Molekulargewicht von 3000 und 12000 vor. Das Somatostatin bei Somatostatinompatienten läßt sich auch durch Tolbutamid (1 g i.v.) stimulieren. Diese Stimulation bleibt bei Kontrollpersonen aus (Pip83). Plasma Glucagon und Insulin sind niedrig. Basales und stimuliertes Plasma-GH ist erniedrigt. Weitere Laborparameter s.Tab.61 und 62. (Wei)

##### 1.6.4.2 Lokalisationsdiagnose

Am sichersten ist die Diagose durch die selektive Katheterisierung der Pankreas- und Lebervenen und Hormonanalyse zu stellen.

##### 1.6.5 Differentialdiagnose

Alloxan-Diabetes vermehrt pathophysiologisch den Somatostatingehalt des Pankreas. Ebenso nimmt beim juvenilen Diabetes die Zahl der D-Zellen zu (vgl. S.129). (Wis)

##### 1.6.6 Therapie

Neben der Chirurgie kommen folgende Chemotherapien zur Anwendung: Streptozotocin, 5-Fluorouracil, Dacarbazin und Doxorubicin. (Wei)

##### 1.6.7 Prognose

Patienten können Jahre ohne gravierende Symptome überleben.

## 1.7 "CARCINOID"-INSELTUMOR DES PANKREAS

### ("ATYPISCHES CARCINOID-SYNDROM")

Endokrine Pankreastumoren mit einem Carcinoid-Syndrom (Flush, Tachypnoe, Kardiopathie, Koliken, Diarrhoe) und dem Nachweis von 5-Hydroxytryptamin (5-HT) und/oder 5-Hydroxatryptophan (5-HTT) sind extrem selten. Zumeist ist das Carcinoid-Syndrom nur unvollständig ausgebildet und wird lediglich durch die Diarrhoe repräsentiert. Es kann auch kombiniert mit einem Hypoglycämie- oder Cushing-Syndrom auftreten. (Klo79)

Nahezu alle diese Tumoren sind maligne und weisen eine beträchtliche Größe auf. Nur ein Teil ist argentaaffin und damit den Mitteldarmcarcinoiden vergleichbar. Zusätzlich findet sich auch eine schwache Argyrophilie. Ultrastrukturell zeigen die meisten Tumorzellen pleomorphe elektronendichte Granula. Sie entsprechen damit EC-Zellen. (Klo79)

Weiteres siehe bei Carcinoiden S. 156.

## 1.8 EKTOPISCHE TUMOREN

-----

### 1.8.1 Das Phänomen Ektopie

-----

Charakteristischerweise sind ektopische Tumoren potentiell maligne. Weiterhin können ektopische Tumoren auch größermolekulare Polypeptide produzieren, die oft in der Struktur den normal freigesetzten Polypeptiden ähnlich sind. Die größeren Formen sind prädominant und zeigen molekulare Heterogenität. Die biologische Aktivität dieser verschiedenen molekularen Formen variiert von Polypeptid zu Polypeptid. (Fri82)

Es gibt verschiedene Hypothesen zur Erklärung des Mechanismus von ektopischer Hormonfreisetzung aus Tumoren. Einer liegt die Vorstellung zugrunde, daß Vorläuferzellen der Apudzellen eine totipotente Fähigkeit zur Synthese und Sekretion eines jeden dieser Polypeptide besitzen. (Fri82)

Anderen Veröffentlichungen zufolge enthalten die normalen reifen Apudzellen Peptidasen, die die großen Prohormonmoleküle gemäß der einzelnen normalen Funktion und Ansprüche einer Zelle "korrekt" in kleinere Peptide spalten und alle anderen Funktionen unterdrücken (z.B. Insulin durch Insulinmikrosomen, Gastrin durch Gastrinmikrosomen usw.). Entartet jetzt eine Apudzelle maligne, kann sie in den primitiven Vorläuferzustand zurückfallen und während dieses Prozesses ihre normale Peptidase produzierende Fähigkeit verlieren und, "derepressed", Vorläufermoleküle eines jeden dieser möglichen Polypeptide produzieren. (Fri82, Lip)

Auf der Basis dieser gemeinsamen Vorläuferhypothese kann man die ektopische Hormonproduktion auch einer Posttranslationsbearbeitung eines gemeinsamen Translationsproduktes durch vorwiegend inaktive oder sogar nicht vorhandene Proteasen zuschreiben. (Lip, Neu)

Eine andere Hypothese bezüglich ektopischer Funktion besagt, daß neoplastische Zellen, ob Apud- oder andere Zellen, dysdifferenzieren und Apudzellfunktion bei der Freisetzung von Polypeptiden übernehmen.

## 1.8.2 Das Corticotropinom (Ektopisches ACTH-Syndrom)

---

### 1.8.2.1 Häufigkeit, Pathologische Anatomie

---

Etwa 10 % der Tumoren mit ektopter ACTH-Produktion sind endokrine Pankreastumoren. Endokrine Pankreastumoren mit Cushing-Syndrom treten vorwiegend zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr auf. Der jüngste Patient war ein zweijähriger Junge. Nahezu alle diese Tumoren sind maligne. (Klo79;Klo81)

Histologisch zeigen die Tumoren ein trahekuläres Muster. Ultrastrukturell werden Zellen mit kleinen homogenen elektronendichten Sekretgranula beschrieben. Färbungen wie die PAS-Reaktion, die zum Nachweis der ACTH-Zellen in der Hypophyse dient, fallen bei den Pankreastumoren negativ aus. Immunhistologisch ist jedoch ACTH und Lipotropin nachweisbar. Daneben finden sich in wechselnder Häufigkeit Insulin-, Glucagon-, Serotonin-, PP- und Gastrin-Zellen; diese Tumoren sezernieren folglich in der Regel außer ACTH mindestens noch ein weiteres Pankreashormon (Insulin, Glucagon usw.) bzw Gastrin und oft auch noch MSH, Lipotropin, 5-HT oder HCG. (Klo79;Wei)

Die seltenen Fällen, die auch klinisch ihre Multihormonalität zu erkennen geben, zeigen als bevorzugte Kombinationen eine Hypoglycämie mit Zollinger-Ellison-Syndrom, ein Zollinger-Ellison-Syndrom mit Cushing-Syndrom oder ein Hypoglycämie mit Cushing-Syndrom. Selten ist dagegen ein Carcinoid- mit Cushing-Syndrom bzw einer Hypoglycämie verbunden. (Klo79)

### 1.8.2.2 Biochemie und Pathophysiologie des ACTH

Das von diesen Tumoren produzierte ektopische ACTH ist vom ACTH der Hypophyse nicht zu unterscheiden. Außer in der Hypophyse wird ACTH in der Lunge, in den Nervenzellen (Hypothalamus, Limbisches System, Rückenmark) und in den Gastrinzellen des Gastrointestinaltraktes produziert - und in verschwindend kleinen Mengen auch im Pankreas. (Skr)

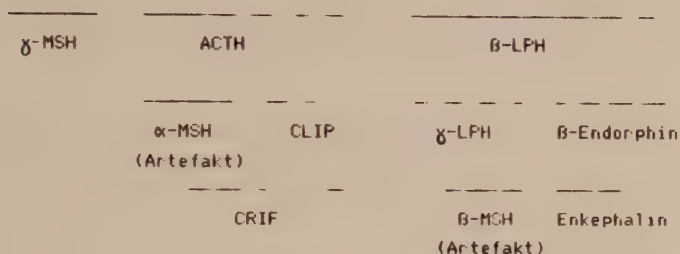
Sowohl klein- als auch großmolekulare Formen des ACTH, was dem "little" und dem "big" ACTH entspricht, werden ektopisch produziert. Da Big ACTH die Hauptform des immunreaktiven ACTH in Tumoren und die weniger bedeutende Form von ACTH in der menschlichen Hypophyse ausmacht, scheint es eine Vorläuferform des ACTH in der Biosynthese zu sein, während Little ACTH die eigentliche bioaktive Komponente darstellt. (Ode78)

Dieses Pro-ACTH (Big ACTH) findet man in signifikanten Konzentrationen in fast allen Extrakten von Pankreastumoren wie auch in einer Vielzahl anderer Tumortypen wie Colon-, Mamma-, Magen-, Ösophagus- und Lungentumoren. Das läßt vermuten, daß die Aktivierung des Genoms für die ACTH-Vorläufersynthese allgemein bei Carcinomen vorkommt. Die Ausprägung des klinisch in Erscheinung tretenden ektopischen ACTH-Syndroms scheint mit der enzymatischen Fähigkeit des Tumors zusammenzuhängen, Pro-ACTH in bioaktives ACTH zu überführen. (Ode78)

Sowohl bioinaktives Pro-ACTH als Hauptkomponente der ACTH-Immunreaktivität im Blut von Patienten mit ektopischen ACTH-Syndrom als auch bioaktives ACTH sind bei diesen Patienten erhöht. (Ode78)

In Gewebsextrakten ACTH produzierender Tumoren wurde auch  $\beta$ -MSH nachgewiesen. Dieses Hormon zirkuliert jedoch nicht in vivo, sondern entsteht artifiziell durch die Extraktion. Die Extraktionsmethode spaltet  $\beta$ -MSH von einem größeren Peptid ab, das die gesamte  $\beta$ -MSH Sequenz enthält, nämlich vom Lipotropin (LPH). Das  $\beta$ -MSH an sich existiert nicht im nichtextrahierten menschlichen Plasma oder in hitzeinaktivierten Hypophysen- oder Tumorextrakten des Menschen, wogegen das  $\beta$ -Lipotropin in vielen Tumoren aufzufinden ist (eine  $\beta$ -MSH-Aktivität in Form eines größeren Peptids, wahrscheinlich  $\beta$ -LPH, kann man in mehr als 90 % der Tumorextrakte einer Vielzahl von Carcinomtypen demonstrieren).

NH<sub>2</sub>----- Pro-Opiocortin ----- COOH



CRIF = Corticotropin-release-inhibiting- faktor  
 CLIP = Corticotropin-like-intermediate-lober-peptid

Abb.19 Fragmente des ACTH-Vorläufermoleküls (nach Skr)

Die strenge Korrelation der Plasma- und Gewebekonzentrationen von ACTH und  $\beta$ -MSH -  $\beta$ -LPH verwundern nicht mehr, seitdem man die Synthese dieser beiden Peptide durch ein- und dieselbe Hypophysenzelle kennt. (Ode78,Skr)

Nach Roberts et al. steuert die Messenger RNA für ACTH die Synthese eines größeren Vorläufermoleküls, das sowohl ACTH als auch  $\beta$ -LPH enthält, d.h., sie beginnt mit einem Vorläufer von sowohl ACTH als auch endogenen Opiaten, die mit  $\beta$ -LPH,  $\gamma$ -LPH,  $\beta$ -Endorphin und Enkephalin repräsentiert sind (s.Abb.19). Es ist daher nicht verwunderlich, daß einige Tumoren eine vielfältige Kombination von Vorläufermolekülfragmenten wie ACTH,  $\beta$ -Lipotropin und MSH produzieren, was nur von der Ausstattung mit erforderlichen Enzymen (Trypsin) abhängt. (Ode78,Rob,Skr)

Odell et al. (Ode79) wiesen mit Hilfe eines  $\beta$ -MSH Antikorpers in 61/79 Extrakten von Carcinomen verschiedener Lokalisation LPH nach. 8/28 Pankreastumoren enthielten hierbei das Hormon.

### 1.8.2.3 Klinische Symptomatik

---

Bei einer vermehrten Produktion von bioaktivem ACTH kommt es zur Hyperplasie der Nebennierenrinde, und damit zum Glucocorticoid- und Androgenexcess mit Cushing-Syndrom.

Das ektope Cushing-Syndrom unterscheidet sich vom M. Cushing durch einzelne Merkmale: während man bei Patienten mit M. Cushing die typische zentripetale Stammfettsucht, Vollmondgesicht und Striae findet, zeigen Patienten mit ektope ACTH-Produktion eine auffallende Hyperpigmentation aufgrund der MSH-Produktion, Myopathie und vor allem eine schwere hypokalämische Alkalose. Wegen der kurzen Krankheitsdauer entwickelt sich bei den meisten keine Osteoporose. Hypertonie, Ödeme und Glucoseintoleranz kommen vor. (Ode78, Wei)

Patienten mit eher langsam wachsenden Tumoren wie Thymomen, Bronchialcarcinoiden und Phäochromozytomen stellen sich dagegen eher mit den typischen Cushing-Symptomen vor, in manchen Fällen bis zu Jahren vor Manifestwerden des Tumors. (Ode78)

---

#### Primäre Form:

ACTH stets vermindert:

NNR-Adenome (Erwachsene) bzw -Carcinome (Kinder)

NN-Resttumoren im Ovarien und Testes (selten)

#### Sekundäre Form:

ACTH vermehrt:

M. Cushing (60-70 % d.F):

hypothalamische Fehlsteuerung mit erhöhten CRF,

daneben primärer HVL-Tumor (selten)

Ektopische ACTH-Bildung in Tumoren (meist undiff. Bronchialca,ua)

ACTH vermindert:

Therapie mit Glucocorticosteroiden

---

Tab.64 Ursachen des Cushing-Syndroms (Har)

#### 1.8.2.4 Diagnose und Differentialdiagnose

-----

Außer Pankreastumoren können noch andere Tumoren das ektope Cushing-Syndrom ausprägen. Hauptsächlich beteiligt ist das Bronchialcarcinom; insbesondere das kleinzellige mit 60 %, dann Bronchialcarcinomide mit über 5 % d.F.; ferner epitheliale Tumoren des Thymus mit 10 %, und Pankreasinseltumoren; Carcinomide und Adenocarcinome mit weiteren 15 %. Neoplasien der Neuralleiste (mit einbezogen sind Phäochromozytome, Neuroblastome, Paragangliome und Gangliome) sind mit 5 % beteiligt und Medullarcarcinome der Schilddrüse tragen mit weiteren 5 % als Ursache bei. Schließlich kommen differentialdiagnostisch noch alle sonst bekannten Formen von einem Cushing-Syndrom in Frage (s.Tab.64). Bei der ektope ACTH-Bildung als sekundäre Form des Cushing-Syndroms ist gelegentlich der Peptidmetabolit der ACTH Synthese, das Lipotropin, nachweisbar. (Ode78,Wei)

Da die ACTH-Produktion eine physiologische Eigenschaft des Lungengewebes darstellt, können außer Tumoren auch noch chronische Entzündungen eine erhöhte ACTH-Produktion - allerdings kein Cushing-Syndrom - verursachen; ferner tritt bei chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen und einem Drittel der chronischen Raucher eine zusätzliche ACTH-Produktion auf. (Skr)

Beim ektope ACTH-Syndrom zeigen freies Cortisol, 17-Hydroxycorticosteroide (17-OHCS) im Plasma und 17-Ketosteroide im Urin einen markanten Anstieg. Solch einen Anstieg der adrenalen Androgenproduktion, nachgewiesen an sehr hohen Dehydroepiandrosteron-Sulfaten (DHEA-S) im Plasma und den 17-Ketosteroiden im Urin kann man nur bei Nierencarcinomen und beim ektope ACTH-Syndrom sehen. (Ode78)

Die Diagnose des Pankreascorticotropinoms wird unmittelbar durch die hohen im Blut zirkulierenden ACTH-Spiegel bestätigt. Der Spiegel ist in diesem Fall höher als 200 pg/ml. Das Radioimmunoassay erfährt zusätzlich noch das hochmolekulare Prohormon. Das Plasmacortisol liegt häufig über 40 µg %; ACTH, Plasmacortisol und 17-Hydroxycorticosteroide können im Suppressionstest selbst bei hoher Dexamethason-Dosierung nicht unterdrückt werden. Im selben Sinn deutet ein fehlender Cortisol-Anstieg nach Stimulation (ACTH, Metopiron) auf eine ektope ACTH-Produktion hin. (Pol,Ode78,Wei)

|                          |                                                        | Sekundärer Cushing<br>mit NNR-Hyperplasie                   | primärer Cushing<br>mit NNR-Tumor          |
|--------------------------|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| Hypothal. + $\uparrow$ - | Dexamethason-Hemtest<br>(bremst ACTH)                  | Nach hohen Dosen Dexamethason (>8mg/d) Plasmacortisolabfall | kein Suppressioneffekt                     |
| CRF                      | Metopiron-Test<br>(stimuliert via Cortisolabfall ACTH) | Anstieg d. Cortisolvorstufen (11-Desoxycortisol) im Plasma  | kein Anstieg                               |
| HVL                      | Lysin-Vasopressin-Test (CRH-Wirkung)                   | ACTH und Cortisol ansteigend                                | kein Anstieg                               |
| ACTH                     | ACTH-Spiegel im Plasma                                 | normal bis erhöht                                           | erniedrigt                                 |
| NNR                      | ACTH-Stimulations-Test                                 | Plasmacortisol steigt normal bis überschießend an           | 50 % kein Anstieg<br>50 % normaler Anstieg |
| Cortisol                 |                                                        |                                                             |                                            |

Tab.65 Differenzierung zwischen primärem und sekundärem Cushing-Syndrom (Her)

Eine Ausnahme für das Fehlen von Suppressibilität macht ein Pankreastumor, wenn er CRF sezerniert. In diesem Fall können hohe Glucocorticoid-Spiegel die Hypophysenfreisetzung von ACTH trotz fortlaufender ektpischer Freisetzung von CRF hemmen. (Fri82) Dieses Phänomen ist auch bei ungefähr der Hälfte der Patienten mit Cushing-Syndrom aufgrund von Bronchialcarcinoiden und bei einigen mit Thymomen vorhanden. (Ode78)

Der Dexamethason-Suppressionstest kann differentialdiagnostisch verwendet werden, denn Patienten mit Hypophysen-abhängigem sekundären Cushing-Syndrom zeigen bei hohen Dosen im Dexamethason-Test. (> 8 mg/die) bzw Metopiron-Test mehr als 50 % Abfall bzw Anstieg der Plasma- und Urincorticosteroide (s.Tab.65). (Ode78)

Ebenfalls keine Hemung durch Dexamethason erfolgt beim Cushing-Syndrom infolge autonomer NNR-Tumoren, da ACTH ohnehin vermindert ist. Deshalb ist weiter von differentialdiagnostischer

Bedeutung, daß Patienten mit Nebennierentumoren niedriges Basal-plasma-ACTH haben und dadurch trotz hoher adrenaler Steroidproduktion, wie sie auch beim pankreatischen Corticotropinom vorliegt, unterschieden werden können (s.Tab.64 und 65). (Ode78)

Die Durchführung des Dexamethason- bzw Metopiron-Test ist wie folgt:

#### Dexamethason-Hemmtest:

Zunächst werde im 24-Std. Urin bzw Serum am Tag vor Testbeginn die Cortisolwerte bestimmt (Kontrollwerte). Man verabreicht dann 2 mg Dexamethason alle 6 Stunden für 2 Tage und bestimmt am darauffolgenden Tag erneut die Cortisolwerte im 24-Std. Urin bzw Serum.

#### Metopiron-Test:

Zunächst werden die Kontrollwerte für die NNR-Steroidausscheidung im Urin (Serum) für die dem Metopiron-Test vorausgegangenen 24 Std. ermittelt. Man verabreicht dann 500-700 mg Metopiron alle 4 Std. während 24 Std., d.h. im ganzen 3-4,5 g (die Kapsel am besten mit Milch oder nach dem Essen einnehmen). Max. Effekt auf die Steroidwerte im Urin innerhalb der folgenden 24 Std.

Bei der Tumorlokalisation wird am besten die selektive Katheterisierung mit venöser Blutentnahme für die ACTH-Bestimmung ausgeführt. Diese diagnostische Methode ist auch dann angezeigt, wenn man eine ektopische ACTH-Sekretion vom Cushing-Syndrom der Hypophyse unterscheiden will. (Ode78)

Eine periodische Sekretion von ACTH mit einem Zyklus von 8-18 Tagen kann Schwierigkeiten in der Diagnose bereiten. (Ode78)

### 1.8.2.5 Therapie

#### 1.8.2.5.1 Chirurgisch

Das Mittel der Wahl ist die komplette chirurgische Entfernung des ACTH produzierenden Tumors. Die Tumoren haben allerdings oft schon zu dem Zeitpunkt, wenn die ersten klinischen Manifestationen des Cushing-Syndroms erscheinen, weitgehend Fernmetastasen gesetzt. Dann ist immer noch wenn möglich die palliative Excision des Tumors angezeigt. (Ode78)

In bestimmten Fällen kann man das vom endokrinen Hormon übermäßig stimulierte Organ zu palliativen Zwecken entfernen. So hat sich die bilaterale Adrenektomie bei sekundärer Nebennierenrindenhypertrophie aufgrund der ACTH-Freisetzung als erfolgreich erwiesen. (Fri82)

#### 1.8.2.5.2 Medikamentös

Die Korrektur der hypokalämischen Alkalose und Hyperglycämie ist erstrangig. (Har)

In nicht resezierbaren Fällen werden akut NNR-Blocker wie z.B. Metyrapon (Metopiron<sup>R</sup>), ein Cortisolhemmer, angewandt. (Fri82, Ode78) Die Dosierung ist im allgemeinen 1,5 g Metopiron plus ein Corticosteroid z.B. 10-15 mg Ultracorten verteilt auf 3-4 Gaben täglich.

Ein weiterer Enzyblocker ist Aminoglutethimid, der die Umsetzung von Cholesterol zu Pregnenolol blockiert (Gar,Wei).

Beides wird kombiniert angewandt, mit oder ohne das zytolytisch wirkende Mitotan (o,p'-DDD). Die adrenocorticolytische Droge o,p'-DDD benötigt mehrere Wochen, bevor die volle Wirkung zum Tragen kommt; aus diesem Grund kann zwischenzeitlich Metopiron eingesetzt werden. Diese Medikamente können den Blutcortisonspiegel zu einem Minimum reduzieren, so daß ein Glucocorticoidersatz angebracht ist. (Ode78,Wei)

### 1.8.3 Parathyroidinom (Ektopisches Hypercalcämie-Syndrom)

---

#### 1.8.3.1 Inzidenz und Pathobiochemie

---

Hypercalcämie und die damit verbundenen Symptome sind eine häufige Begleiterscheinung bei Malignompatienten. Mögliche Ursachen dafür siehe in Tab.66. Ein Faktor für Hypercalcämie bei Malignomen ist die ektopische tumorale Sekretion eines oder mehrerer der drei humoralen Substanzen: Parathormon, Prostaglandine (E und F) und Osteoklasten-aktivierender Faktor (OAF). OAF, ein Polypeptid mit einem Molekulargewicht um 20000, ist ein potenter Stimulator der Osteoklastenresorption; OAF findet man häufig bei Patienten mit multiplen Myelomen, Burkitt-Lymphomen und möglicherweise noch anderen Lymphomen. (Ode78,Wei)

Die relative Inzidenz der Hypercalcämie aufgrund tumoraler Synthese von PTH, PGE<sub>2</sub>, OAF bzw anderer Calcium-mobilisierender Faktoren ist nicht bekannt. Wahrscheinlich kommen Nicht-PTH-Faktoren häufiger vor als PTH. (Har)

- 
- Direkte Tumorinvasion in den Knochen; das trifft vorallem bei vorwiegend in die Knochen metastasierenden Tumoren (Lunge, Mamma, Niere, Schilddrüse) zu. Prostatacarcinome metastasieren häufig auch in die Knochen; verursachen aber wegen osteoklastischer Metastasen in der Regel keine Hypercalcämie.
  - PTH oder PTH-ähnliche Produktion
  - Produktion anderer Calcium mobilisierender Substanzen wie Prostaglandin E<sub>2</sub> oder Osteoklasten-aktivierender Faktor (OAF)
  - Koexistenz von Tumor und primärem Hyperparathyroidismus
  - Koexistenz von Tumor und anderer Ursache der Hypercalcämie wie Hyperthyreose, Sarkoidose, Vitamin D-Hypervitaminose, Immobilisation oder M. Addison
  - östrogen- oder Androgenapplikation bei Frauen mit Mammacarcinom; das bereits in den Knochen metastasiert hat
  - Koinzidenz von MEA mit Beteiligung der Nebenschilddrüse
- 

Tab.66 Ursachen der Hypercalcämie bei Malignomen (Har)

### 1.8.3.2 Klinische Symptomatik

-----

Die Symptomatik bei ektopt PTH (oder andere Substanzen) sezernierenden Pankreastumoren gleich klinisch der beim primären Hyperparathyroidismus (Nebenschilddrüsentumor bzw. -hyperplasie) und wird deshalb auch ektoptischer oder Pseudohyperparathyroidismus genannt. (Fri82)

### 1.8.3.3 Diagnose

-----

Hypercalcämie, Hypophosphatämie und Hypercalcurie bei Patienten mit negativen Skelettbefunden sprechen für ektoptische PTH-Produktion eines Carcinoms (Pseudohyperparathyroidismus) oder ko-existent primären Hyperparathyroidismus. Nierensteinanamnese, radiologischer Befund subperiostaler Knochenresorptionen und großer immunreaktiver PTH-Gradient in den Halsvenen sind dagegen diagnostisch für einen primären Hyperparathyroidismus. (Sam)

Nach Riggs et al. (Rig) kann man bei Gebrauch verschiedener spezifischer Antiseren einen primären Hyperparathyroidismus vom ektoptischen (Pseudo)hyperparathyroidismus unterscheiden: bezogen auf einen äquivalenten Serumcalciumanstieg ist der Serum-PTH-Anstieg bei Patienten mit ektoptischem Syndrom geringer als bei Patienten mit primärem Hyperparathyroidismus.

Nach ihrer Erklärung ist die Menge an zirkulierenden inaktiven Fragmenten des PTH-Moleküls (der Teil, der an das COOH-Ende grenzt) beim primären Syndrom größer als beim ektoptischen Hyperparathyroidismus. Im Gegensatz dazu war die Konzentration des aktiven Hormonfragments (NH<sub>2</sub>-Rest des PTH) im sowohl ektoptischen als auch primären Hyperparathyroidismus gleichermaßen erhöht. Deshalb sind auch beide Syndrome fähig, Hypercalcämie zu erzeugen. Mit Hilfe eines hochsensitiven C-terminalen Radioimmunoassays konnten sie nachweisen, daß bei Carcinompatienten der Anstieg des inaktiven Serum-PTH bei gegebenen Serumcalciumwerten niedriger ausfiel als vergleichsweise bei Patienten mit primärem Hyperparathyroidismus. Die Kreuzreaktion mit dem N-terminalen Fragment beträgt ca 8 %. (Sam)

Das Hauptproblem bei der Diagnose der Hypercalcämie aufgrund von ektopischen endokrinen Tumoren ist, daß das zirkulierende Polypeptid molekulare Heterogenität zeigt und oft durch PTH-Standardradioimmunoassays nicht erkannt wird. Obgleich die Serumcalciumkonzentration bei diesen Patienten mit ektopischem Hyperparathyroidismus höher als beim primären Hyperparathyroidismus ist, fallen die Serum-iPTH-Spiegel niedriger aus bzw die Hypercalcämie geht mit nicht bestimmbarer iPTH-Spiegeln einher. (Fri82)

Ektopische PTH-Tumorsekretion kann man ferner bestätigen durch:

- Extraktion von PTH-ähnlichem Material aus dem Tumor
- Ansteigen des arteriovenösen Hormongradienten im Tumorbereich
- In-vitro-Darstellung der Biosynthese im Tumorexplantat (Har)

Zur Abgrenzung von Prostaglandin zu anderen Calcium aktivierende Faktoren sezernierenden Tumoren verabreicht man ex juvantibus Indometacin für 3-4 Tage. Besserung der Symptomatik ist ein Hinweis für einen Prostaglandin-produzierenden Tumor. (Har)

#### 1.8.3.4 Differentialdiagnose

---

Eine Hypercalcämie ist ein relativ häufiger Befund bei Malignompatienten. In einer durchgeführten Studie hatten von 438 Patienten, die zur Radiotherapie ihres Tumors ins Krankenhaus überwiesen wurden, 9,1 % Hypercalcämie. Mögliche Ursachen dafür sind in Tab.66 angegeben.

In einer weiteren Studie hatten von 430 Tumorpatienten mit Hypercalcämie nur 56 (14 %) keine nachweisbaren Knochenmetastasen. Die Hypercalcämie aufgrund eines Parathyroidinoms muß deshalb differentialdiagnostisch vor allem von der aufgrund von Knochenmetastasen abgegrenzt werden, wozu besonders Carcinome der Mamma Lunge, Niere, Schilddrüse und Cervix neigen. (Prostatacarcinome führen zwar zu Knochenmetastasen, aber wegen osteoklastischer Metastasen nicht zu Hypercalcämie.)

Allerdings ist die ektopische Hormonproduktion bei Bronchialcarcinomen wiederum sehr häufig: von 200 Patienten mit Bronchialcarcinom hatten 12,5 % (25 Patienten) Hypercalcämie und davon 56 % (14 von 25 Patienten) keine Knochenmetastasen. (Ode78)

Die Hypophosphatämie bei entweder entopisch oder ektopisch PTH-sezernierenden Tumoren unterscheidet diese von nonendokrinen (metastastischen) Ursachen einer Hypercalcämie mit Hyperphosphatämie. (Fri82) Zur Differenzierung primärer ektopischer Hyperparathyroidismus s.o.

Neben Inselzelltumoren kann eine ektopische PTH-Produktion bei einer Vielzahl weiterer Tumoren auftreten: am häufigsten sind Bronchialcarcinome, dann Hypernephrome, Hepatome und außerdem Adenocarcinome des Pankreas und Colons. (Sam)

#### 1.8.4.5 Therapie

-----

Die chirurgische Excision des Inselzelltumors ist, wenn möglich, die Therapie der Wahl. Alternativ dazu brachte nach Berichten zufolge Streptozotocin sehr gute Ergebnisse bei der Therapie der Hypercalcämie aufgrund eines Inselzellcarcinoms. (Fri82)

Schwere Hypercalcämien werden mit Kochsalzinfusionen (bis 6 l), medikamentös mit Steroiden, Mitramycin und evtl. Diphosphonaten behandelt.

#### 1.8.4 Weitere ektopische Pankreastumoren

Der Theorie zufolge können die Inselzellen des Pankreas jedes der "APUD"-Polypeptide ektopisch freisetzen.

Die ektopische Freisetzung von Vasopressin oder ADH nennt man inappropriatives ADH-Syndrom. Dieses Syndrom schließt Symptome von Wasserintoxikation mit ein und kann durch Befunde wie Hyponatriämie, erniedrigter Serumosmolarität und erhöhter Plasma-Vasopressin-Konzentration bestätigt werden. Das sezernierte Polypeptidmolekül hat dieselbe Molekularstruktur wie das Hypophysen-vasopressin. (Har, Ode78)

Es ist ein ähnliches Symptom bekannt, bei dem die Wasserretention offensichtlich an der erhöhten Wasserpermeabilität liegt und mit schwerer Hypertonie einhergeht. Vermutlich wird dieses Syndrom durch einen Neurotensin sezernierenden Tumor verursacht. (Har, Sey)

Defron (Def) berichtete sogar von einer gleichzeitig erfolgten, ektopischen Produktion zweier antagonistischer Hormone bei einem Carcinoid und einem Inselzelltumor, nämlich von Calcitonin und PTH.

## 1.9 MISCH- UND ÜBERGANGSFORMEN

---

Häufig erwähnt sind Inselzelltumoren mit Symptomen aufgrund der Sekretion verschiedener Hormone über einen Zeitraum von mehreren Jahren.

Asa (Asa) beschrieb einen Fall von malignem Pankreasinseldtumor, der klinisch mit einem ZES einherging. In der darauffolgenden Zeit zeigten klinische und biochemische Befunde einen Übergang zur ACTH-Produktion mit vorherrschendem Cushing-Syndrom. Zusätzlich war auch noch der Serumcalcitoninspiegel erhöht, was jedoch keineswegs mit einer Störung des Calciummetabolismus verbunden war. Ebenso zeigte der Patient viele Symptome eines Somatostatinom-Syndroms.

Der Tumor war insofern ungewöhnlich, als er fünf Hormone enthielt, wie man mittels Immunperoxidasetechnik feststellen konnte. Mehr noch, trotz seiner multihormonellen Aktivität brachte die ultrastrukturelle Morphologie nur einen einzigen Tumorzelltyp zu Tage, der Sekretgranula verschiedener Form, Größe und Elektronendichte enthielt, und zeigte darüberhinaus in der morphologischen Erscheinung keine nähere Ähnlichkeit mit irgendwelchen der in nichttumorösen Pankreasinseln bekannten Zelltypen. (Asa)

In einem anderen Fall brachte ein Tumor zur Zeit seines ersten Auftretens die Symptome eines Gastrinoms hervor. Sechs Jahre später sprach der Tumor klinisch und biochemisch für die Produktion zweier anderer Peptide, nämlich Insulin und Glucagon, und zwar ohne bemerkenswerte morphologische Änderung im rauen endoplasmatischen Retikulum, Golgi-Apparat oder Zahl, Form und Größe der Sekretgranula. (Weil)

In der Literatur sind noch mehrere Erscheinungen dieser Art aufgeführt. Man zieht für solche Erscheinungen mehrere Erklärungen heran: Eine kompensatorische Proliferation eines Zelltyps als Reaktion gegen das excessiv vorhandene, antagonistische Hormon könnte in Frage kommen. Das erklärt jedoch noch nicht das Auffinden einer einzigen Zellpopulation mit multihormoneller Produktion oder den Übergang von der Sekretion eines Hormons zur Sekretion eines anderen Hormons bei einem Tumor, der keinerlei morphologische Änderungen zeigt.

Nach Ohneda et al. können einige Inselzelltumoren schon von Anfang ihrer Proliferation an gemischt sein, d.h. aus zwei oder mehreren verschiedenen Zelltypen bestehen. Sie postulieren, daß in diesem Fall eine Streptozotocintherapie die Zerstörung z.B. der B-Zellen veranlaßt und somit nur Glucagon produzierende Zellen verbleiben, was einer Transformation des klinischen Symptoms gleichkäme. Auf dieser Theorie fußend, bleibt jedoch das Vorkommen von Tumoren mit einer einzigen Zellpopulation und multiplen Hormonproduktion ungelöst.

Eine weitere Theorie besagt, daß endokrine Neoplasien der Pankreasinseln in den Pankreasgängen aus undifferenzierten, pluripotenten Zellen entstehen, die die Fähigkeit haben, sich erst in mehrere endokrine Zelltypen zu differenzieren und damit multiple Hormone zu produzieren. Undifferenzierte Formen dieser Tumoren bestehen wahrscheinlich aus einer homogenen Zellpopulation (unreife Stammzellen), die zwar morphologisch nicht klassifizierbar sind, aber zur Produktion multipler Hormone befähigt sind. Differenziertere Formen dieser Tumoren können Heterogenität zeigen, d.h. sie sind vermutlich aus Tumorzellen verschiedener Reifephasen zusammengesetzt; bei diesen Zellen ist wahrscheinlich ein Zelltyp für die Produktion eines Hormons verantwortlich.

Beweise für die gleichzeitige Speicherung von mehr als einem Polypeptid in endokrinen Zellen häufen sich; multihormonelle Zellen sind sowohl unter normalen Bedingungen als auch in Tumoren identifizierbar. Die häufigsten Kombinationen sind:

- Gastrin + ACTH + MSH
- Gastrin + Glucagon + ACTH + MSH
- Gastrin + Insulin
- Gastrin + Insulin + Glucagon (Wei)

Die Fähigkeit, mehr als ein Hormon zu synthetisieren, ist unter Normalbedingungen in vielen endokrinen Zellen unterdrückt. Dieser Theorie zufolge führt die neoplastische Transformation zu Genomrepressionen, was in der Sekretion multipler Hormone resultieren mag. Entsprechend dieser Interpretation entstehen die Pankreasinselsektumoren mit multipler Hormonaktivität aus Zellklonen, die die Fähigkeit zur Produktion mehrerer Hormone zurückbehalten haben.

Asas Fall scheint mit dieser Interpretation übereinzustimmen. Dieser Tumor bestand aus einem einzigen Zelltyp, der mehrere Hormone enthielt und war schwierig zu klassifizieren. Der

|                                         | Insulin | Gastrin | Glucagon | PP   | SS   | VIP           | andere |
|-----------------------------------------|---------|---------|----------|------|------|---------------|--------|
| Insulinome(n=19)                        | 19/19   | 1/19    | 3/19     | 5/19 | 4/19 | 0/19          | 0/19   |
| Gastrinome(n=2)                         | 1/2     | 2/2     | 1/2      | 1/2  | 1/2  | 0/2           | 1/2    |
|                                         |         |         |          |      |      | (Neurotensin) |        |
| Glucagonom(n=1)                         | 0/1     | 0/1     | 1/1      | 1/1  | 0/1  | 1/1           | 0/1    |
| Vipom (n=1)                             | 0/1     | 0/1     | 0/1      | 0/1  | 0/1  | 1/1           | 0/1    |
| Tumoren ohne immunreaktive Zellen (n=1) | 0/1     | 0/1     | 0/1      | 0/1  | 0/1  | 0/1           | 0/1    |

Tab.67 Endokrine Pankreastumoren (n=24).Immunhistologischer Nachweis hormonproduzierender Zellen. Die endokrinen Pankreastumoren wurden nach der klinischen Symptomatik klassifiziert (Kle)

kausale Mechanismus, der zur Transformation eines klinischen Hormonsyndroms zu einem anderen beiträgt, bleibt jedoch ungeklärt. (Asa)

Auch bei sich klinisch eindeutig manifestierenden Fällen kann der Tumor verschiedene Hormone produzieren, die aber klinisch nicht in Erscheinung treten. Endokrine Tumoren des Pankreas sind sogar meist gemischtzellige Tumoren, die zur Produktion nicht gastrointestinaler Hormone befähigt sind (wie z.B. ACTH, Parathormon und Calcitonin). (Kle)

Nach Angaben von Klempa (Kle) bestanden immunhistologisch von 24 untersuchten endokrinen Tumoren 12 aus einer homogenen und 12 aus einer heterogenen Zellpopulationen (s.Tab.67).

Sundler et al. (Sun79) untersuchten gastro-entero-pankreatische (GEP) und bronchiale endokrine Tumoren immunhistochemisch mit Antiseren gegen eine Vielzahl von hormonalen und neuronalen Peptiden. Ihre Beobachtungen sind in Tab.68 und 69 zusammengefaßt. Die Tumoren sind nach ihren Zellhauptbestandteilen klassifiziert. (S. u.a. auch noch Tab.16.)

Es ist folglich notwendig, die Tumoren durch eine Kombination von klinischen, immunzytochemischen und radiologischen Daten zu charakterisieren. Solch eine Charakteristik wird noch eher ersichtlich angesichts kürzlicher Befunde, die vermuten lassen, daß Metastasen multihormoneller oder gemischter Tumoren nicht notwendigerweise den Symptom-verursachenden endokrinen Zelltyp der Muttergeschwulst enthalten. (Lar78)

| Tumortyp       | Immunreaktive Hauptbestandteile (n)     |
|----------------|-----------------------------------------|
| Gastrinom (6)  | Gastrin/GH-Immunreaktivität (6)         |
| Glucagonom (3) | Glucagon/GIP-Immunreaktivität (3)       |
| Insulinom (4)  | Insulin-Immunreaktivität (2)            |
|                | Insulin/Calcitonin-Immunreaktivität (2) |

Tab.68 Immunhistochemisch bestimmte Peptid-Hauptbestandteile der Zellpopulations-Majorität in einigen GEP endokrinen Tumoren (Sun)

| Tumortyp                   | Zellpopulations-Minorität                                                                                                                                                                                                  |
|----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Gastrinom                  | Glucagon-immunreaktive Zellen<br>Insulin-immunreaktive Zellen<br>PP-immunreaktive Zellen<br>Somatostatin-immunreaktive Zellen<br>CCK-immunreaktive Zellen<br>Neurotensin-immunreaktive Zellen<br>ACTH-immunreaktive Zellen |
| Glucagonom                 | Insulin-immunreaktive Zellen<br>PP-immunreaktive Zellen<br>Somatostatin-immunreaktive Zellen                                                                                                                               |
| Insulinom                  | Glucagon-immunreaktive Zellen<br>PP-immunreaktive Zellen<br>Somatostatin-immunreaktive Zellen<br>Gastrin-immunreaktive Zellen                                                                                              |
| Somatostatinom             | Gastrin-immunreaktive Zellen                                                                                                                                                                                               |
| endokrine Bronchialtumoren | ACTH-immunreaktive Zellen<br>Neurophysin-immunreaktive Zellen<br>Leu-enkephalin-immunreaktive Zellen                                                                                                                       |

Tab.69 Immunhistochemisch festgestellte Zellpopulations-Minorität in einigen GEP- und bronchialen Tumoren (Sun79)

## 2 DAS CARCINOID

### 2.1 Klassifizierung

Carcinoidtumoren lassen sich in drei Gruppen unterteilen:

1. Carcinoide des Vorderdarms, die im Tracheobronchialbaum, Oesophagus, Magen, proximalem Duodenum, Gallengang und Pankreas entstehen. Sie zeigen histochemisch eher argyrophilen als argentaffinen Charakter und bringen größtenteils das "atypische" Carcinoid-Syndrom hervor. Vorderdarm-Carcinoide stellen eine heterogene Gruppe dar; sie können zudem nicht genau abgegrenzt werden, da sie viele gemeinsame Züge mit den Inselzelltumoren teilen.
2. Die Carcinoide des Mitteldarms, wozu das distale Duodenum, Jejunum, Ileum, Appendix, Caecum, Colon ascendens, proximales Colon transversum und ganz selten auch das Meckelsche Divertikel zählt, bilden eine homogene Gruppe. Sie sind argentaffin, z.T. auch argyrophil und ihre Symptomatik entspricht der des klassischen Carcinoid-Syndroms. Dieser Carcinoidtyp kommt am häufigsten vor.
3. Die Hinterdarmparcinoide, die dem distalen Colon transversum, Colon descendens, dem Sigmoid und dem Rectum entspringen, sind Silber-negativ und in der Regel ohne klinische Symptomatik. Siehe dazu Tab.70. (Lec,Pea74)

Selten finden sich Carcinoide auch im Urogenitaltrakt; im Ovar oder Testes gelegene Carcinoide haben ihren Ursprung in Teratomen; also Tumoren, die jeden Zelltyp enthalten können.

Tab.71 faßt die Argentaffinität und den immunhistochemischen Nachweis von Peptidhormonen bei 14 Carcioiden zusammen. Es gelang Klempa (Kle) dabei zu zeigen, daß es sich bei Carcinoiden des Vorderdarms um Geschwülste handelt, die mit endokrinen Pankreastumoren übereinstimmen (Gastrinom, Glucagonom u.a.). Sie reagieren nicht argentaffin und sezernieren kein Serotonin. Lediglich die Carcinoide des Mitteldarms (Dünndarm und Appendix) zeigen das klassische Carcinoid-Syndrom mit Flush. Alle anderen Carcinoide (Magen, Duodenum, Rectum, Bronchialsystem) sind als "endokrine Tumoren mit Produktion eines oder mehrerer Peptidhormone" anzusehen. (Kle)

| Klassifizierung                     | Vorderdarm                                       | Mitteldarm                                                  | Hinterdarm                                                |
|-------------------------------------|--------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| Regionale Verteilung                | Magen<br>Duodenum<br>Pankreas<br>Bronchialsystem | Jejunum<br>Ileum<br>Appendix<br>Colon ascendens             | Colon transvers.<br>Colon descendens<br>Sigmoid<br>Rectum |
| Silberaffinität:                    |                                                  |                                                             |                                                           |
| argentaffin                         | - (+)                                            | +                                                           | - (+)                                                     |
| argyrophil                          | +                                                | +                                                           | - (+)                                                     |
| Ultrastrukturelles Erscheinungsbild | Variabel<br>(kl.Granula)                         | Dunkle, langgezogene Granula                                | Variabel<br>(gr.Granula)                                  |
| Sekretionsprodukte                  | 5-Hydroxy-tryptamin(5-HT)<br>Histamin<br>Peptide | Serotonin<br>Bradykinin?<br>Prostaglandine?<br>Substance P? |                                                           |
| Funktionelle Manifestation          | Atypisches Carcinoidsyndrom                      | Carcinoid-Syndrom                                           | keine                                                     |

Tab.70 Klassifikation von Carcinoid-Tumoren (nach Lec)

| Lokalisation       | Argentaffin | PP  | Glucagon | Gastrin | ACTH | Keine Reaktion |
|--------------------|-------------|-----|----------|---------|------|----------------|
| Bronchus (n=3)     | 0/3         | 2/3 | 0/3      | 0/3     | 0/3  | 1/3            |
| Magenwand (n=1)    | 0/1         | 0/1 | 0/1      | 1/1     | 0/1  | 0/1            |
| Duodenalwand (n=2) | 0/2         | 1/2 | 0/2      | 1/2     | 0/2  | 0/2            |
| Dünndarm (n=4)     | 4/4         | 0/4 | 0/4      | 0/4     | 0/4  | 0/4            |
| Appendix (n=1)     | 1/1         | 0/1 | 0/1      | 0/1     | 0/1  | 0/1            |
| Rectum (n=3)       | 0/3         | 2/3 | 2/3      | 0/3     | 0/3  | 1/3            |

Tab.71 Carcinoide (n=14): Argentaffinität und Nachweis von Peptiden (Kle)

Daneben fanden sich 6/14 Tumoren mit inhomogener Zellpopulation. In Übereinstimmung mit den Ergebnissen anderer Autoren (Alu, Lar79 Skr, Zol) sind auch in deren Untersuchungsgut mehr Carcinoide als endokrine Pankreastumoren inhomogen zusammengesetzt. Eine weitere Arbeit dazu stammt von Wilander. Er untersuchte die Morphologie und Histochemie gastroduodenaler endokriner Tumoren von 16 Patienten (s. dazu Tab.72): die Tumoren können u.a. Gastrin, Substance P, Somatostatin und Serotonin enthalten und neigen mehr zu Multihormonalität. (Wil)

| o<br>n | Al-<br>ter | Loka-<br>lisation | Klinische<br>Hauptsymptome     | Begleit-<br>erkrankung | Präop.<br>Diagnose | Metastasen  | Argent-<br>affine  |                   |                | Argyrophile Reaktion |                            |                            | Gastrin-<br>Subst.P |                            |                  |
|--------|------------|-------------------|--------------------------------|------------------------|--------------------|-------------|--------------------|-------------------|----------------|----------------------|----------------------------|----------------------------|---------------------|----------------------------|------------------|
|        |            |                   |                                |                        |                    |             | Reaktion<br>Masson | Sevier-<br>Munger | Grime-<br>lius | H-H<br>vität         | Immun-<br>reakti-<br>vität | Immun-<br>reakti-<br>vität | H-H<br>vität        | Immun-<br>reakti-<br>vität | Subst.P<br>vität |
|        |            |                   |                                |                        |                    |             |                    |                   |                |                      |                            |                            |                     |                            |                  |
| 1 m    | 63         | Cardia            | ?                              | -                      | Tumor              | Lymphknoten | -                  | (+)               | +              | -                    | +                          | +                          | -                   | +                          | +                |
| 2 w    | 68         | Fundus-<br>Corpus | Gewichtsverlust<br>+ Dysphagie | Perniziöse<br>Anämie   | Tumor              | -           | -                  | +                 | +              | (+)                  | -                          | -                          | (+)                 | -                          | -                |
| 3 m    | 53         | Corpus            | Hämatemesis                    | -                      | Ulcus              | Lymphknoten | -                  | (+)               | +              | -                    | (+)                        | (+)                        | -                   | (+)                        | (+)              |
| 4 w    | 56         | Corpus            | Hämatemesis<br>+ Meläna        | -                      | Tumor              | -           | -                  | (+)               | +              | -                    | -                          | -                          | -                   | -                          | -                |
| 5 m    | 60         | Antrum            | -                              | Perniziöse             | Polyp              | -           | (+)                | +                 | +              | (+)                  | -                          | -                          | (+)                 | -                          | -                |
| 6 m    | 77         | Antrum            | Gewichtsverlust                | Anämie                 | Perniziöse         | -           | -                  | +                 | +              | (+)                  | -                          | -                          | (+)                 | -                          | -                |
| 7 w    | 33         | Antrum            | Hämatemesis<br>+ Meläna        | Ulcus ad<br>Pylorum    | Ulcus?             | Leber       | -                  | +                 | +              | -                    | (+)                        | -                          | -                   | (+)                        | -                |
| 8 w    | 55         | Antrum            | Anämie                         | -                      | Tumor              | Lymphknoten | -                  | (+)               | (+)            | -                    | -                          | -                          | -                   | -                          | -                |
| 9 w    | 80         | Antrum            | Gewichtsverlust                | Polyposis<br>d. Magens | Polyposis          | -           | -                  | (+)               | +              | -                    | -                          | -                          | -                   | -                          | -                |
| 10 m   | 61         | Pylorus           | Magenretention                 | -                      | Ulcus              | -           | (+)                | +                 | +              | (+)                  | +                          | (+)                        | (+)                 | +                          | +                |
| 11 w   | 42         | Pylorus           | Chron. Ulcus<br>duodeni        | Chron. Ulcus           | Ulcus              | -           | -                  | -                 | +              | (+)                  | +                          | +                          | (+)                 | -                          | -                |
| 12 m   | 46         | Duodenum          | Meläna                         | -                      | Ulcus              | -           | -                  | +                 | +              | -                    | -                          | -                          | -                   | -                          | -                |
| 13 m   | 56         | Duodenum          | Hämatemesis                    | -                      | Tumor              | -           | -                  | -                 | +              | -                    | +                          | +                          | -                   | +                          | (+)              |
| 14 m   | 67         | Duodenum          | Meläna                         | -                      | Polyp              | -           | -                  | (+)               | (+)            | -                    | (+)                        | (+)                        | -                   | (+)                        | (+)              |
| 15 w   | 39         | Duodenum          | Magenretention                 | -                      | Stenose            | Lymphknoten | (+)                | +                 | +              | -                    | +                          | (+)                        | -                   | (+)                        | +                |
| 16 w   | 59         | Duodenum          | Gallenkoliken                  | -                      | Gallen-<br>steine  | -           | -                  | -                 | (+)            | -                    | -                          | -                          | -                   | -                          | -                |

(Pap.vat.)

Tab.72 Klinische Beobachtungen und Cytochemie von argentaffinen und argyrophilen gastroduodenalen Carcinoiden(Wil)

## 2.2 Häufigkeit und Epidemiologie

---

Carcinoide sind verhältnismäßig seltene Tumoren. Die Inzidenz liegt bei 1-2/100000 (0,05-0,2 % aller Neoplasien). Das Verhältnis Männer zu Frauen beträgt 1:1,5 (Seer Programm, 976 Fälle, 1973-77). (Sie)

Das Altersmaximum ist (mit Ausnahme bei Appendixcarcinoiden) bei 55-75 Jahren, aber im allgemeinen haben Carcinoiden ein Vorkommen in allen Altersstufen. Das Appendixcarcinoid tritt vorwiegend zwischen 30-50 Jahren auf. (Sie,Wei)

Die Carcinoiden des Gastrointestinaltraktes sind nach Lage und in abnehmender Häufigkeit in Tab.73 zusammengestellt. Das Carcinoid ist der häufigste Tumor des Appendix und des Dünndarms; 0,1-0,3% aller Wurmfortsätze enthalten ein Carcinoid. Auch Bronchialcarcinome sind relativ häufig (5-10% aller Carcinoiden). Sehr selten sind Carcinoiden des Oesophagus, Gallentraktes, Pankreas, Testis, Ovar, Cervix, Larynx und Thymus. Carcinoiden können prinzipiell überall entstehen, wo Apudzellen beobachtet werden. (Sie,Wei)

Carcinoiden können sowohl multipel als auch von einem gleichzeitig vorhandenen zweiten, nicht carcinoiden, malignen Tumor vorwiegend des Gastrointestinaltraktes begleitet sein. Das trifft besonders bei Patienten mit Dünndarmcarcinoiden zu: multiple Carcinoiden treten bis zu einem Drittel bei diesen Patienten auf, und jeder zweite oder dritte Patient hat noch einen weiteren Tumor, der dann gleichzeitig oder gar nicht entdeckt wird. (Wei)

Bei multipler endokriner Adenomatose treten Vorderdarmcarcinoiden häufiger auf als Carcinoiden des Mitteldarms. (Har)

---

|          |         |
|----------|---------|
| Appendix | 40-45 % |
| Ileum    | 20-30 % |
| Rectum   | 10-20 % |
| Duodenum | 1-5 %   |
| Jejunum  | 2-4 %   |
| Magen    | 2-3 %   |
| Caecum   | 2-3 %   |
| Colon    | 1-3 %   |

---

Tab.73 Organverteilung von Carcinoiden (2837 Fälle, God)

## 2.3 Pathologische Anatomie

---

Lichtmikroskopisch sehen die Carcinoidtumoren endokrinen Pankreastumoren außerordentlich ähnlich. Das veranlaßte Weichert (1971) diesen Tumortyp unter dem Begriff 'carcinoid islet cell tumors' zusammenzufassen; und tatsächlich sind Carcinoide - allerdings nur zu einem ganz geringen Anteil - auch in den Inselzellcarcinoiden des Pankreas vertreten (s.S.137). (Hei77/1)

### 2.3.1 Makroskopisch

---

Das makroskopische Erscheinungsbild von Vorderdarmcarcinoiden ist das gleiche wie bei Inselzelltumoren.

Carcinoide, die im Dünndarm lokalisiert sind, sind solitäre, evtl. auch multiple Tumoren; von denen gelegentlich mehr als 100 vorkommen. Multiple Carcinoide sind besonders häufig im Jejunum-ileumbereich, wo 21-37 % multipel auftreten. Diese Tumoren haben eine unterschiedliche Größe, die Schnittfläche ist gelblich und fest. Die Carcinoide sind von einer intakten Mucosa überzogen, die nur sehr selten ulzeriert ist. Gelegentlich sieht man gestielte Carcinoide. (No1,Wei,Wis)

Bei Appendixcarcinoiden handelt es sich um kleine Tumoren, die höchstens 1 cm im Durchmesser messen und eine gelbliche Schnittfläche haben. Die Tumoren sind oft so klein, daß sie erst histologisch gefunden werden. (No1)

Ebenso sind in den meisten Fällen Carcinoide des Dickdarms und Rektums eher klein; nur gelegentlich sind sie größer als 2 cm im Durchmesser. Es handelt sich um solitäre, harte Tumoren mit einer intakten Mucosa. Ist ein Carcinoid des Rektums größer als 1 cm, muß es als bereits maligne angesehen werden. (No1)

Im Gegensatz zu den Primärtumoren haben die Lebermetastasen eine weißlich (keine gelbliche) Schnittfläche. (No1)

### 2.3.2 Histologie

-----

Das typische Dünndarmcarcinoid zeigt das klassische histologische Bild von dichten Zellnestern mit einheitlicher Größe und Zellkernen von geringer Mitoseheigung. Vorderdarm-Carcinoide haben ein breites histologisches Spektrum, das bei Carcinoiden der Lunge vom typischen Bronchialcarcinoid bis zu einer von oat-cell Carcinomen nicht unterscheidbaren Form reicht. (Har)

Es gibt folgende fünf histologische Subtypen; in der Liste sind sie in aufsteigend schlechterer Prognose aufgeführt:

- gemischt
- inselförmig
- trabekulär
- undifferenziert

Die lichtmikroskopische Diagnose ist nicht einfach, insbesondere nicht die Abgrenzung zum Inselzellcarcinom. Lichtmikroskopisch ist grundsätzlich keine Unterscheidung in eine benigne und maligne Form des Carcinoids möglich.

Die weiterführende Histologie umfaßt die Histochemie und Immunperoxidase (Nachweis von Peptidhormonen: ACTH, Calcitonin, Parathormon, VIP, Insulin, Gastrin, Glucagon).

### 2.4 Stadieneinteilung

-----

Es ist keine allgemein akzeptierbare Stadieneinteilung vorhanden. Die Gründe dafür sind:

- Auftreten des Carcinoids an verschiedenen Lokalisationen: Appendix (ca. 45 % aller Carcinoiden), Dünndarm, Meckelsches Divertikel, Rektum, Colon, Lunge, Bronchialsystem, Oesophagus, Magen, Ovar, Testes, Gallenwege, Pankreas, Niere, Cervix, Larynx und Thymus.
- Tendenz zur Multizentrität, insbesondere im Dünndarm und Magen.
- Metastasierung insbesondere in die regionalen Lymphknoten und in die Leber, selten in Skelett (meist osteoblastisch) und

Haut. Bei Vorderdarm-Carcinoiden ist die Metastasierung ins Skelett und Haut verglichen mit den Mitteldarm-Carcinoiden häufiger. (Har)

Die Malignitätsraten (Vorhandensein von Metastasen) sind folgende: Caecum 60-70 %, Colon 50-60 %, Jejunum und Ileum 10-30 % und Appendix 2-5 %.. Die Neigung zur Metastasierung scheint auch mit der Tumorgröße zu korrelieren! Pankreascarcinoide, die bei der Entdeckung gewöhnlich schon sehr groß sind, werden fast alle als maligne diagnostiziert. (Wei)

- Das Carcinoid kann mit und ohne Carcinoidsyndrom (unabhängig von der Ausscheidung von 5-Hydroxyindolacetat (5-HIAA) vorkommen. Das Carcinoidsyndrom tritt zumeist erst auf nach Metastasierung in die Leber bzw. über die Leber hinaus (fehlender Abbau des Serotonins in der Leber) oder bei Tumoren des oralen Anteils des Gastrointestinaltraktes oder Tumoren im Bronchialsystem, Ovar etc. ohne nachgeschaltete venöse Leberpassage. Das klassische Carcinoid-Syndrom ist relativ selten (2-4 %). (Wei)

Eine von Haskell vorgeschlagene Stadieneinteilung ist:

- T<sub>0</sub> Kein Primärtumor
- T<sub>1</sub> Tumor  $\leq$  1cm im größten Durchmesser
- T<sub>2</sub> Tumor 1,1 - 2 cm im größten Durchmesser
- T<sub>3</sub> Tumor 2,1 - 3 cm im größten Durchmesser
- T<sub>4</sub> Tumor  $>$  3cm im größten Durchmesser
- N<sub>0</sub> Keine regionale Lymphknotenmetastasierung
- N<sub>1</sub> Regionaler Lymphknotenbefall
- M<sub>0</sub> Keine Fernmetastasen
- M<sub>1</sub> Fernmetastasen vorhanden
- A Asymptomatisch
- B Carcinoid-Syndrom vorhanden

## 2.5 Biochemie des Serotonin und Bradykinin

Funktionstüchtige Carcinoide setzen hauptsächlich folgende fünf Peptide bzw Amine frei: Serotonin, 5-Hydroxytryptophan (5-HTP) (eine Vorstufe des Serotonin), Histamin, Kallikrein und Peptide.

### 2.5.1 Serotonin und Histamin

Das Serotonin (5-Hydroxytryptamin) ist überall im Gastrointestinaltrakt, zentralen und peripheren Nervensystem verteilt; dort findet auch die Synthese statt. Normalerweise werden ungefähr 2 % des Tryptophans in den Zellen in zwei Schritten zu Serotonin (5-Hydroxytryptamin) metabolisiert (s.Abb.20). Carcinoidpatienten setzen bis zu 60 % des Tryptophans zur Serotoninproduktion um. (Bea, Hei77/1, Wis)

Das Hauptexkretionsprodukt beim Serotoninmetabolismus im Urin ist 5-Hydroxyindolacatat (5-HIAA). Der Abbau erfolgt primär in der Leber (ferner auch in der Lunge) in zwei Schritten (s.Abb. 20). Beinahe das ganze zirkulierende Serotonin erscheint dann als 5-HIAA im Urin. (Har)

Carcinoide können Serotonin in sehr unterschiedlichen Mengen speichern: die Konzentration des Amins in Tumoren reicht von wenigen Mikrogramm bis zu 3 mg/g Tumorgewebe. Die Konzentration im Tumor scheint in keiner Beziehung zur Syntheserate des Serotonins, die sich in der Urinausscheidung von 5-HIAA spiegelt, zu stehen. Tumoren des Ileums haben im allgemeinen eine höhere Speicherkapazität für Serotonin als Vorderdarmcarcinoide. (Har)

Carcinoide des Vorderdarms produzieren 5-HTP anstelle von Serotonin (wenn ihnen die Decarboxylase, die 5-HTP zu 5-HT umsetzt, fehlt) oder zusätzlich zu Serotonin. 5-HTP ist ein Histaminliberator. Während Serotonin fast vollständig zu 5-HIAA abgebaut und ausgeschieden wird, wird 5-HTP teils unverändert, teilweise als 5-HT (Umbau in der Leber?) und teilweise als 5-HIAA ausgeschieden (s.Tab.74). (Wei)

Hinterdarmcarcinoide produzieren weder 5-HT noch 5-HTP und zeigen selbst bei Metastasierung kein Carcinoid-Syndrom (s.Tab.74).

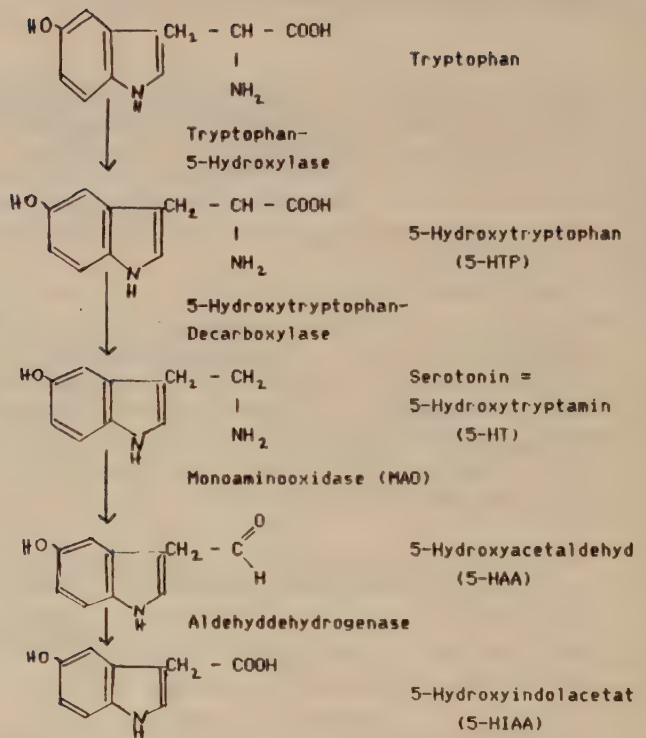


Abb.20 Gastrointestinale Carcinoide und malignes Carcinoid-Syndrom - Synthese und Abbau von Serotonin (Til)

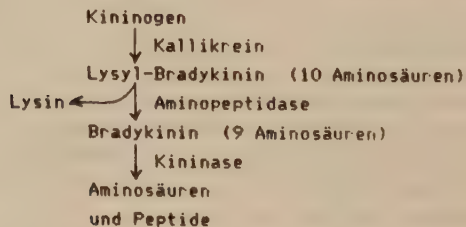


Abb.21 Die Rolle des Kallikrein bei der Aktivierung des Bradykinin (Nach Til)

|                                                                       | Vorderdarm                                                                  | Mitteldarm        | Hinterdarm             |
|-----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|-------------------|------------------------|
| Histologische Struktur                                                | tendiert zu trabekulär; kann sich sehr vom klassischen Muster unterscheiden | charakteristisch  | tendiert zu trabekulär |
| Argentaffine Reaktion                                                 | gewöhnlich negativ                                                          | positiv           | oft negativ            |
| Verbindung mit dem Carcinoid-Syndrom                                  | häufig                                                                      | häufig            | keine                  |
| 5-HT-Gehalt des Tumors                                                | niedrig                                                                     | hoch              | negativ                |
| 5-HIAA im Urin                                                        | hoch                                                                        | hoch              | normal                 |
| 5-HTP-Sekretion                                                       | häufig                                                                      | selten            | negativ                |
| Metastasen in den Knochen (gewöhnlich osteoplastisch) und in die Haut | normal                                                                      | ungewöhnlich      | normal                 |
| Verbindung mit anderer endokrinen Sekretion                           | häufig                                                                      | nicht beschrieben | nicht beschrieben      |

Tab.74 Charakteristika der von den verschiedenen Teilen des Darms abgeleiteten Carcinoidtumoren (Wis)

### 2.5.2 Bradykinin

Das vorwiegend durch adrenerge Stimulation und Alkoholeinnahme aus Carcinoiden freigesetzte Kallikrein katalysiert die Umwandlung von Kininogen (ein Plasmaglobulin) zu Lysyl-Bradykinin, aus dem dann Bradykinin, eines der stärksten Vasodilatoren, entsteht (s. Abb. 21). Bradykinin wird rasch zu inaktiven Peptiden und Aminosäuren katabolisiert. (Til, Wei)

## 2.6 Pathophysiologie

Die Eigenschaften von Serotonin, Histamin und Bradykinin sind:

- Starke Vasodilatation besonders im Kapillarbereich (5-HT ist im arteriellen Stromgebiet auch ein Vasokonstriktor)
- Induktion der Kontraktion der glatten Bronchial- und Darmmuskulatur
- Steigerung der Gefäßpermeabilität (Wei)

Der Flush bei Patienten mit Histamin sezernierenden Vorderdarm-Carcinoiden kann diesem Amin zugeschrieben werden. Dahingegen ist der Mechanismus des Flush beim eher klassischen Carcinoid-Syndrom noch nicht ganz eindeutig. Katecholamine induzieren die Freisetzung von Flush-provozierenden Substanzen (s. Abb. 22). Dafür spricht auch die Auslösung von Flush in Verbindung mit Erregung und emotionalen Stimuli. Experimentell belegt ist die Auslösung des Flush bei 0,5 µg Isoprotenerol ebenso wie bei 0,25 µg Pentagastrin (vgl. Mahlzeit-induzierter Flush). (Har)

Das ursprünglich für die Flush-Symptomatik verantwortlich gemachte Serotonin vermag diese - exogen appliziert - nicht nachzuahmen. Dagegen kann rasch infundiertes Bradykinin bei Carcinoidpatienten spontane Flush-Symptomatik (Erythem in Verbindung mit Tachykardie und Hypotonie) simulieren; es konnte dann aber bei einem Großteil der Patienten während des Flushereignisses nicht nachgewiesen werden. (Har)

Man fand jedoch bei einigen Patienten erhöhtes Bradykinin im Blut von Lebervenen und zwar während spontanem und Adrenalin-induziertem Flush (s. Abb. 22). Darüberhinaus enthielten die meisten Tumoren von Patienten mit ausgeprägter Flush-Symptomatik Gewebs-Kallikrein. Das ließ sich auch mit Immunfluoreszenz bestätigen. Die Freisetzung von Kallikrein korreliert auch mit dem Auftreten der Flush-Symptomatik; gemessen als Zunahme der Durchblutung im Vorderarm und Abfall des arteriellen systemischen Blutdrucks (s. Abb. 22). (Wis)

Vermutlich tragen Bradykinin, Serotonin und Histamin nur zur Modifizierung der verschiedenen Arten von Flush, die man beim Carcinoid-Syndrom beobachtet, bei. Die eigentliche Flush-Symptomatik verursacht wahrscheinlich ein zusätzlicher, noch nicht identifizierter Wirkstoff. (Har)

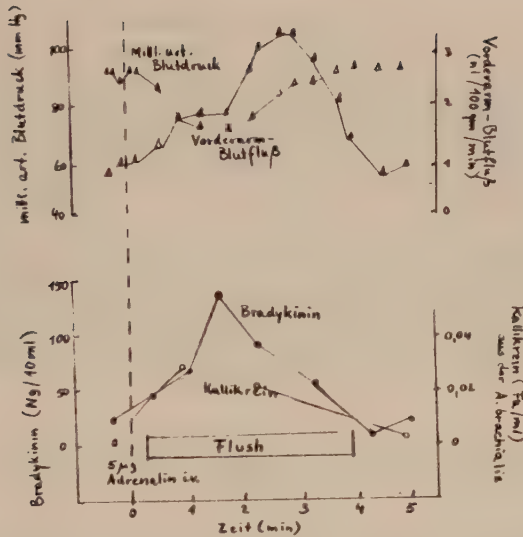


Abb.22 Serienbestimmung von mittleren arteriellen Blutdruck und Vorderarmfluß (oben) und von Bradykinin und Kallikrein (unten) vor und nach Adrenalininjektion bei einem Patienten mit Carcinoid-Syndrom. Die subnormalen Kontrollwerte des Vorderarmflusses beruhen auf der Niereninsuffizienz des Patienten (Wis)

Bei Patienten mit malignem Carcinoid-Syndrom liegen in der Regel Lebermetastasen vor. Aufgrund der Metastasierung liegt wahrscheinlich eine Störung des enzymatischen Serotoninabbaus (Monoaminoxidase) und des Abbaus anderer Peptide vor, was zur Ausprägung des Syndroms führen soll.

Eine andere Möglichkeit ist: der Tumor entwickelt sich in einem den Lebernerven nachgeschalteten Bereich und setzt Serotonin direkt (wie auch die Lebermetastasen) in die systemische Blutbahn frei.

## 2.7 Symptomatik

---

Das klassische Carcinoidsyndrom sieht man bei nicht mehr als 2-4% der Patienten mit Carcinoiden; nach einer Statistik von 136 Patienten mit Carcinoid-Syndrom (Che) haben von diesen 72 % Carcinoides des Dünndarms (8 % der Patienten mit Dünndarmcarcinoiden insgesamt), 12 % Ovarial- (50 %), 6 % Magen- (9 %), 4 % Colon- (5 %), 4 % Appendix- (0,4 %), 1 % Pankreas- (50 %), 1 % Rektumcarcinoides (0,2 %) und 0 % Carcinoides des Gallensystems. Am häufigsten verursachen Carcinoides des Jejunums und Ileums das typische Carcinoid-Syndrom, aber selbst diese Tumoren sind meist asymptomatisch und werden erst bei Autopsien oder zufällig bei Operationen aus anderer Ursache gefunden.

### 2.7.1 Mechanisch bedingte Symptome

---

Magencarcinoides manifestieren sich im allgemeinen wie Magencarcinome oder Ulcera. Duodenalcarcinoides rufen Duodenalulcera hervor; komplizierend können noch Obstruktionen von Duodenum und Choledochus dazu kommen. Carcinoides des Jejunum oder Ileum verursachen meist Dünndarmobstruktionen; Appendixcarcinoides sind gewöhnlich asymptomatisch; Obstruktion des Lumens kann jedoch eine akute Appendizitis hervorrufen. Carcinoides des Caecum oder Colon verursachen meist Schmerz oder Obstruktion; Rektumcarcinoides sind normalerweise erst im Laufe einer Rektumuntersuchung oder Sigmoidoskopie auffällig. Magen-Darmblutungen sind mit Ausnahme bei Magencarcinoiden (Ulcerationen.) selten, da der Tumorknoten im allgemeinen submucös liegt und die darüberliegende Mucosa intakt ist. (Siehe dazu auch Tab.72.) (Wei)

### 2.7.2 Das maligne Carcinoid-Syndrom

---

Das sog. maligne Carcinoid-Syndrom ist ein Begriff, der einen Symptomenkomplex des

- vasomotorischen
- gastrointestinalen und
- kardiopulmonalen Systems beschreibt.

### 2.7.2.1 Vasomotorische Symptome

---

Flush-Attacken sind das auffälligste klinische Merkmal und kommen bei 80-95 % der Patienten mit Carcinoid-Syndrom vor. Der kutane Flush beginnt im Gesicht und breitet sich auf Hals, Brust und obere Extremitäten aus; die Farbe wechselt von rosa über hellrot bis zyanotisch mit evtl. blassen Flecken. Der Flush dauert gewöhnlich einige Minuten, kann sich aber bis auf mehrere Stunden ausdehnen.

Flush-Attacken können mit Hypotonie, Schwitzen, Tachykardie und Palpationen einhergehen. Der Flush kann spontan auftreten oder wird durch emotionale Belastung, körperliche Anstrengung, Mahlzeiten, Alkohol oder Tumorpalpation (auch bei Manipulationen während der Operation) hervorgerufen.

Der Flush bei Vorderdarm-Carcinoiden verläuft dramatischer und länger anhaltend (s.Tab.75). Der Flush beginnt als hellrotes, fleckiges Erythem mit scharf gezeichneten, serpengliösen Grenzen. Diese Flecken neigen dazu, mit Zunahme der Röte zusammenzufließen. Nahrungseinnahme löst bevorzugt Flush aus. Flush-Attacken bei Bronchialcarcinoiden neigen dazu, selbst noch schwerer und länger (bis zu einigen Tagen) auszufallen. Sie gehen dann mit Gesichts- (periorbitalem) Ödem, excessiver Lakrimation und Salivation, Hypotonie, Tachykardie, Ängstlichkeit, Nausea, Erbrechen und Bronchokonstriktion einher. Es können sich bleibende Teleangiektasien über den Wangen und anhaltende Zyanose entwickeln.

Der Flush kann nicht nur alleine aufgrund der 5-HT-Freisetzung des Tumors erklärt werden. Bradykinin ist in erhöhten Beträgen im venösen Blut während eines Flush vorhanden. Wahrscheinlich beruht der Carcinoid-Flush darauf, daß Kallikrein die Bildung von Bradykinin auslöst, zumal exogenes 5-HT die Symptome nicht reproduzieren kann, dafür aber exogenes Bradykinin (s.Tab.76).

### 2.7.2.2 Gastrointestinale Symptome

---

Intestinale Hypermobilität mit Krämpfen, Koliken und meist chronischer Diarrhoe tritt bei fast 80% der Patienten mit Carcinoid-Syndrom auf. Die Diarrhoe ist teilweise sehr schwer und führt dann zu Malabsorptionen. Der pathogenetische Faktor ist vermutlich das Serotonin (s.Tab.76), da der Serotoninantagonist Methysergit die Diarrhoe lindert. Ferner stimulieren jedoch auch Histamin und Bradykinin die Kontraktion der glatten Darmmuskulatur.

| Tumorlokalisation        |                                                                       |                                                                                                                                         |                                                                                                                                                               |
|--------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Symptome                 | I l l e u m                                                           | M a g e n                                                                                                                               | B r o n c h i e n                                                                                                                                             |
| Flush                    | Kurz, multipel in Gesicht- und Halsbereich                            | generalisiert, hell-rot, geographisches Verteilungsmuster                                                                               | Prolongiert, schwer, evtl. Auftreten mit Angst, nervöses Zittern, periorbitales und Gesichtsoedem, Lachrimation, Salivation Diaphoresis, Fieber und Oligurie. |
| Herzbefall rechts        |                                                                       | eher selten                                                                                                                             | Häufig links, mit Lungenödem während des Flush-Ereignisses                                                                                                    |
| Metastasier-<br>ung      | selten übers Peritoneum hinaus                                        | selten übers Peritoneum hinaus                                                                                                          | Ausgedehnte Metastasierung mit osteoblast. Knochenbefall                                                                                                      |
| Chemie                   | Mehr als 90% der Indolprodukte sind 5-HIAA; Histaminerhöhung möglich. | Dem Tumor fehlt oft Decarboxylase; Weniger als 90% der Indole sind 5-HIAA; 5-HT und 5-HTP häufig erhöht; Histamin im Urin immer erhöht. | Häufig große Mengen sowohl von 5-HTP als auch 5-HIAA im Urin.                                                                                                 |
| Weitere Erkränkungen     | selten                                                                | Hohe Ulcusfrequenz                                                                                                                      | Hohe Inzidenz mit anderen endokrinen Erkrankungen.                                                                                                            |
| Behandlung symptomatisch |                                                                       | evtl. Aromatischer-L-AS-Decarboxylase-Inhibitor                                                                                         | Corticosteroide                                                                                                                                               |
| Prognose                 | (ganz) gut. Überlebensrate häufig 10-15 Jahre.                        | (ganz) gut                                                                                                                              | sehr schlecht                                                                                                                                                 |

Tab.75 Vergleich der Symptome bei primären Carcinoidtumoren verschiedener Lokalisation (nach Williams, WIS)

---

|                          |                                                   |
|--------------------------|---------------------------------------------------|
| Flush                    | Bradykinin<br>Hydroxytryptophan<br>Prostaglandine |
| Teleangiektasien         | VIP                                               |
| Diarrhoe                 | Serotonin<br>Prostaglandine<br>Bradykinin         |
| Bronchospasmus           | Bradykinin<br>Histamin<br>Prostaglandine          |
| Endokardiale Fibrose     | Serotonin                                         |
| Gestörte Glucosetoleranz | Serotonin                                         |
| Arthropathie             | Serotonin                                         |
| Hypotonie                | Serotonin                                         |

---

Tab.76 Klinische Symptome des Carcinid-Syndroms und das vermutliche verursachende Agens (Mac)

### 2.7.2.3 Kardiopulmonale Symptome

---

Manifestationen am Herz kommen bei 50-55 % der Patienten mit Carcinoid-Syndrom vor. Das Endokard der rechten Herzkammer ist mit einer fibrotischen Schicht überzogen und kann die Klappenfunktion erschweren. Es resultieren Pulmonalstenose und Tricuspidalstenose und/oder -insuffizienz. Für die Veränderung am Endokard ist wahrscheinlich das Serotonin verantwortlich. Zirkulierendes Serotonin wird in der Lunge abgebaut; folglich treten Veränderungen am linken Herzen nur bei Patienten mit Rechts-Links-Shunt oder Bronchialcarcinoiden auf. Diarrhoe und Herzbe-  
fall sind bei Patienten mit Carcinoiden, die vorwiegend 5-HTP und weniger Serotonin produzieren, weniger ausgeprägt.

Asthma-ähnliche Anfälle treten bei 20-25 % der Patienten mit Carcinoid-Syndrom und zwar meist während der Flush-Attacken auf. Auf Bronchospasmus bei operativen Eingriffen ist zu achten.

Als Sekundärwirkung der Serotoninüberproduktion gilt die sehr seltene Pellagra. Sie tritt auf, wenn ein großer Teil des essen-  
tiellen Tryptophans zu 5-HTP hydroxyliert wird und deshalb wenig Tryptophan zur Bildung von Nicotinsäure und Proteinen zur Ver-  
fügung steht. Überschreitet die Urinausscheidung von 5-HIAA 200-300 mg/die, kann man zu niedrige Tryptophanspiegel und Auf-  
treten von Nicotinmangel annehmen. Weiteres s.Tab.76. (Har,Wei)

## 2.8 Diagnose

### 2.8.1 Labordiagnostik

Die Carcinoiddiagnose beruht in erster Linie auf dem Nachweis der Überproduktion von 5-Hydroxyindolen mit vermehrter Urinausscheidung von 5-Hydroxyindolacetat. Die Untersuchung der spezifischen Marker umfaßt:

- 5-Hydroxyindolacetat (5-HIAA) im 24-Stunden-Urin (>9 mg/24 h ohne Malabsorption; >30 mg/24 h mit Malabsorption); falsch positive Erhöhungen von 5-HIAA kommen bei intestinaler Aufnahme von Bananen, Avocados, Ananas, Tomaten, Pflaumen und Walnüssen vor; falsch negative Werte können bei Einnahme von Phenothiazin, Methocarbamol und Guaiacolat (in Hustensäften) vorliegen (Interferenz mit kalorimetrischen Tests)
- 5-Hydroxytryptophan und
- 5-Hydroxytryptamin (seltener, insbesondere bei Vorderdarmcarcinoiden)

Erhöhungen von 5-HIAA von 9 bis 25 mg/24 h kommen außerhalb des Carcinoid-Syndroms noch bei nichttrophischer Sprue oder akutem Darmverschluß vor. (Har)

Messungen einer erhöhten Serotoninkonzentration im Tumorgewebe ist nützlich und manchmal auch eine notwendige Ergänzung für histologische Untersuchungen. Ein Teil des verdächtigen Tumorgewebes sollte immer zur Serotoninanalyse eingefroren werden (s. Abb. 10). (Har)

### 2.8.2 Lokalisationsdiagnose

Die apparative Diagnostik zur Lokalisation und Stadieneinteilung beruhen auf denselben Techniken wie auch bei den anderen Typen gastroenteropankreastischer Tumoren:

- Röntgen-Thorax in 2 Ebenen
- Sonographie des Abdomens
- Computertomographie des Abdomens
- Skelettszintigraphie

- 
- I Quantitative Bestimmung der 5-HIAA-Ausscheidung (5-Hydroxyindol-acetat) im 24-Stunden-Urin
  - II Falls 5-HIAA erhöht, zuerst Suche nach heilbaren Ovarial-, Hoden- oder Bronchialcarcinoiden
  - III Die chirurgische Resektion von Lebermetastasen zur Behandlung des Syndroms erfordert:
    - A Lokalisation und Art der Lebermetastasen durch Arteriographie und CT
    - B Test zur Leber- und Herzfunktion
    - C Suche nach extrahepatischen Knochenmetastasen und anderen
  - IV Untersuchung der Patienten mit Diarrhoe auf mögliche Malabsorption
- 

Tab.77 Diagnostisches Verfahren bei Patienten mit Verdacht auf Carcinoid-Syndrom (Har)

- Gastroskopie
- Rektosigmoidoskopie
- Arteriographie
- Selektive Venenkatheterisierung

Die selektive Venenkatheterisierung gebraucht 5-HT und andere von Carcinoiden (z.B. Substance P) sezernierte Substanzen als Marker. Siehe zu diagnostischen Verfahren auch Tab.77.

#### 2.8.2.1 Röntgenuntersuchung

-----

Die röntgenologische Darstellung von Carcinoidtumoren im Doppelkontrast hat im Gegensatz zu Inselzelltumoren des Pankreas einen größeren Aussagewert, da im Pankreas lokalisierte Tumoren sich oft nur indirekt über sekundäre Veränderungen der anliegenden Duodenalschleife, meist aber überhaupt nicht feststellen lassen. Röntgenologische Untersuchungen des Magen-Darmtraktes inklusive Doppelkontrastmethoden sind dennoch wenig spezifisch, da sich die meist polypoiden Füllungsdefekte meist nicht artdiagnostisch verwerten lassen.

Die Korrelation zwischen CT und klinischen Befunden war akzeptabel, wie eine Untersuchung von Damgaard-Petersen und Stage (Dam) zeigt.

### 2.8.2.2 Arteriographie

Bei Patienten mit Carcinoidsyndrom gibt die arteriographische Untersuchung Aufschluß über das Ausmaß von Infiltrationen des Mesenteriums, Metastasierung in umliegende Lymphknoten, ferner bis zu welchem Grad Arterien bereits mit einbezogen sind und einen groben Anhaltspunkt über das Stadium von Venenverschlüssen. Selbst in der Darstellung von Lebermetastasen ist die Arteriographie der Phlebographie überlegen.

Die hohe Spezifität der arteriographischen Befunde bezieht sich allerdings nur auf das Vorhandensein eines ganzen Komplexes von Abnormalitäten, in den Primärtumor, Mesenterium und Leber mit einbezogen sind.

Folgende arteriographische Kriterien sind für Dünndarmcarcinome charakteristisch (jedoch nicht spezifisch): die sternförmige Anordnung der vasa recta und der intramesenterialen Arkaden sowie Stenosen und Verschlüsse von kleinen und mittelgroßen Mesenterialarterien. Voraussetzung für diesen Befund ist die Tumordinfiltration des Mesenteriums, die zu einer fibroblastischen Reaktion im Mesenterium und einer Elasticaproliferation in der Adventitia der Mesenterialgefäße geführt hat. Der Grad der fibrösen Reaktion des Mesenteriums kann sehr unterschiedlich sein. Auch bei Vorliegen multipler Carcinome mit Metastasen im Mesenterium und ausgebreiteter Metastasierung zur Leber sind manchmal keine fibrotischen Veränderungen von Mesenterium und Mesenterialgefäße zu sehen.

Der Primärtumor kann selten überzeugend dargestellt werden. In einigen Fällen findet man eine vage Kontrastmittelanreicherung unterschiedlichen Grades in der Gegend des Primärtumors und des angrenzenden, infiltrierten Mesenteriums. Kinkhabwala (Kin) berichtete aber als Ausnahme dazu von sehr gut anfärbbaren Primärtumoren.

Von diesem arteriographischen Befund wichen die Lymphknotenmetastasen im Mesenterium deutlich ab, da sie eindeutig sichtbar lokalisiert waren. Auch die Lebermetastasen zeigen im Gegensatz zum Primärtumor in der Regel eine deutliche Kontrastierung. (Eck, Rei78)

Zwei bis jetzt untersuchte Colonicarcinome zeigten ähnliche angiographische Befunde einschließlich sogar dem Anhaltspunkt einer Mesenterialbeteiligung (Befall des Sigmoidmesenteriums).

Das bis dahin einzig untersuchte Magencarcinoid zeigte eine dichte Tumorfärbung mit normaler Arterienversorgung und durchgängigen Venen. (Kin)

Das Ausmaß der Mesenterialvenenverschlüsse und -stenosen, das zusätzlich zur typischen arteriellen Zeichnung noch dargestellt werden kann, kann besser mittels der Phlebographie als über die venöse Phase der Arteriographie demonstriert werden. (Rei79)

Im Falle, daß die Arteriographie fehlschlägt, kann die Bestimmung des Plasmaserotonins in Kombination mit der Dreifachkatheterisierung bei der Diagnose, Lokalisation und postoperativen Überwachung der Patienten Klärung bringen. (Siehe auch Inselzelltumoren.)

Es gibt eine Vielzahl neoplastischer und entzündlicher Zustände, die sich mit einigen der angiographischen Befunde von Carcinoidtumoren darstellen und folglich falsch positive Ergebnisse vortäuschen können: Metastasen anderer Tumoren, Adhäsionen des Peritoneums, Mesenterialfibrose, Morbus Crohn, Entzündungen am Mesenterium und selbst perforierte Divertikel gehören dazu.

Auch die Differenzierung zum Adenocarcinom des Gastrointestinaltraktes kann gelegentlich Schwierigkeiten bereiten. Carcinomtypische Merkmale, die man jedoch bei Carcinoiden nicht sieht, sind das Vorhandensein von neuproliferierten Tumorgefäßen und arteriovenöse Shunts mit auffälliger, früher venöser Füllung. Beim Carcinom sind dann meist, selbst wenn exophytisches Wachstum und Lymphknotenbefall vorhanden sind, die arteriographischen Veränderungen am Mesenterium nur geringfügig, da es keine signifikanten Mesenterialverkürzungen und Fixationen wie bei Carcinoiden gibt. (Kin)

### 2.8.3 Diagnose bei Appendixcarcinoiden

Carcinoide des Appendix nehmen bei der Diagnose eine Sonderstellung ein, da Appendixcarcinoide - als die häufigsten Tumoren des Appendix - eine Häufigkeit von 0,3-0,7 % aller chirurgisch entfernten Blinddärme zu verzeichnen haben. Carcinoide der Appendix können entdeckt werden:

- als zufälliger Befund mit keiner Beziehung zu einem gesonderten pathologischen Prozess

- bei der akuten Appendizitis; bei 1/3 als obstruktiver Faktor ursächlich verantwortlich; bei 2/3 in der Spitze und ohne Bezug zum akut entzündlichen Prozess
- durch chronische Abdominalschmerzen im rechten Unterbauch
- und zu einem äußerst geringen Teil auch aufgrund eines malignen Carcinoid-Syndroms.

## 2.9 Differentialdiagnose

-----

Differentialdiagnostisch muß auch an eine extraintestinale Tumoralokalisation gedacht werden (Carcinoide des Ovars, von Hoden und Bronchien). Die venöse Ableitung von Ovarial-, Hoden- und Bronchialcarcinoiden ist allerdings systemisch und umgeht die Leber. Diese Carcinoiden können daher bereits im Anfangsstadium noch ohne Metastasierung das Carcinoid-Syndrom zeigen (nur 6 % der Patienten haben eine metastasierende Erkrankung). (Kap72)

Bronchialcarcinoiden können mit sehr schweren Flush-Attacken auftreten, die oft 3-4 Tage anhalten und mit Gesichtssödem einhergehen. Diese Flush sind häufig von Blutdruckabfall, Oligurie und Lungenödem begleitet. Unter der kardialen Symptomatik dominiert die Linksinsuffizienz. Bronchialcarcinoiden scheinen auch verglichen mit anderen Carcinoiden häufiger in Verbindung mit Akromegalie, pluriglandulärer Adenomatose und M. Cushing aufzutreten. (Kap72; Rya)

C-Zellcarcinome der Schilddrüse haben Gemeinsamkeiten mit Carcinoiden: einen Symptomenkomplex ähnlich dem Carcinoidsyndrom mit zeitweiligen Flush und Diarrhoe; die Diarrhoe tritt bei einem Drittel der Patienten mit C-Zellcarcinom auf und kann durchaus sehr ernst werden. Bei diesen Patienten mit Diarrhoe fand man sogar erhöhte Blut- und Gewebsspiegel von Serotonin und Prostaglandinen; daneben enthielten diese Tumoren gelegentlich auch Kallikrein sowie ektopisches ACTH. Umgekehrt können Carcinoiden auch Calcitonin, das Hauptprodukt der C-Zell-Carcinome, enthalten. (Kap72)

Abzugrenzen sind noch Diarrhoen aufgrund anderer endokriner Tumoren (z.B. ZES, WDHA-Syndrom) und anderer Ursachen. (Stg)

Maligne Tumoren sind gegen die benignen nur schwer abzugrenzen. Allerdings sind benigne Tumoren oft asymptomatisch und werden deshalb nicht entdeckt. Die Symptome sind Abdominalschmerzen, Nausea, Anämie oder Blutung, die bei 75-80 % der Patienten unabhängig von der Dignität auftreten. (Nor)

Differentialdiagnostisch sind die Carcinoide des Dünndarms und Duodenums noch von den Adenocarcinomen und Inselzelltumoren zu unterscheiden, besonders aber von den nicht sezernierenden Inseltumoren. Diese haben einen sehr niedrigen Differenzierungsgrad, meist entero-chromaffin-ähnliche Zellen mit positiver Immunzytochemie für jeweils Glucagon, Gastrin, VIP u.a. Keines dieser Peptide wird aber in den Blutkreislauf freigesetzt; sie zeigen deshalb auch keine Symptomatik. Die Abgrenzung zum Inselzellcarcinom ist sehr schwierig. (Stg)

## 2.10 Therapie

### 2.10.1 Therapiestrategie

Die Chirurgie hat eine zentrale Stellung im Behandlungskonzept der Carcinoides; im Gegensatz zu den meisten Tumoren ist sie auch bei lokal nicht mehr kurativ behandelbarer Erkrankung immer noch von großem Wert, bedingt durch die in der Regel langsame Wachstumsprogredienz dieser Tumoren. Bei frühen, nicht metastasierten Tumoren ist die Chirurgie die Methode der Wahl mit einer hohen kurativen Chance, insbesondere bei prophylaktisch ausgedehnter Resektion. Ein sorgfältiges Restaging und eine genaue Operationsplanung mit z.T. radikaler Tumorchirurgie ist bei der Diagnose eines Carcinoids unbedingt erforderlich.

Bei fortgeschrittenen inoperablen oder metastasierten Tumoren ist neben der palliativen Chirurgie ein Chemotherapieversuch möglich. Das Carcinoidsyndrom selbst kann durch Antagonisten der Carcinoidprodukte (Serotonin, Histamin, Prostaglandine, Kallikrein, etc.) behandelt werden (symptomatische Therapie).

Während die symptomatische Therapie zu jedem Zeitpunkt - bei vorhandenem Carcinoidsyndrom - eingesetzt werden kann, sollte eine antineoplastische Therapie erst bei erheblich progredientem symptomatischen Krankheitsbild begonnen werden, da einerseits der Spontanverlauf äußerst lang sein kann, andererseits die Chemotherapie nur beschränkt wirksam ist.

### 2.10.2 Chirurgische Therapie

#### 2.10.2.1 Kurativ intentionierte Chirurgie bei unizentrischem Befall

In lokalisierten Stadien ist die radikale Resektion die Therapie der Wahl. Die chirurgischen Eingriffe sind wie folgt: bei

- Durchmesser < 1 cm (geringes Metastasierungsrisiko) und
- Lokalisation im Appendix: Appendektomie
- Lokalisation im Rektum: lokale Resektion
- Lokalisation im Dünndarm: Segmentektomie
- Lokalisation im Magen: Gastrektomie

- Durchmesser 1-2 cm (Metastasierungsrisiko gering, aber eher möglich (10-50 %), abhängig von Infiltrationstiefe) und
  - Lokalisation im Appendix: Appendektomie mit engmaschiger Kontrolle oder Hemikolektomie
  - Lokalisation im Rektum: Hemikolektomie
  - Lokalisation im Dünndarm: En-bloc-Resektion mit Resektion d. Mesenteriums und der Lymphknoten; 10cm Sicherheitsabstand nach beiden Seiten d. Tumors erforderlich
  - Lokalisation im Magen: Gastrektomie
- Durchmesser > 2cm (Metastasierungsrisiko hoch (über 80%)) und
  - Lokalisation im Appendix: Hemikolektomie + Mesenterium- + Lymphknotenresektion
  - Lokalisation im Dünndarm: En-bloc-Resektion mit Lymphknotenresektion und Mesenteriumresektion + 10 cm Sicherheitsabstand nach beiden Seiten
  - Lokalisation im Magen: Gastrektomie mit Lymphknotendissektion

#### 2.10.2.2 Kurativ intentionierte Chirurgie bei multifokalem Befall

---

Auch bei multizentrischem Befall innerhalb eines Organs ist die chirurgische Resektion die Therapie der Wahl (z.B. Gastrektomie bei multizentrischem Magenbefall; Hemikolektomie bei multizentrischem Colonbefall etc.).

#### 2.10.2.3 Kurativ intentionierte Chirurgie bei lokoregionärem Lymphknotenbefall

---

Chirurgische Resektion so radikal wie möglich anstreben incl. aller erreichbaren Lymphknotenstationen im Abflußgebiet des Tumors; auch bei ausgedehntem Lymphknotenbefall, wenn bei anderer Histologie eine chirurgische Maßnahme zwecklos wäre, ist eine radikale, excessive Chirurgie sinnvoll und führt zu einer hohen 5-Jahres-Überlebensrate (ca. 70 % bei kompletter Resektion aller sichtbaren Metastasen). Sollte allerdings die chirurgische Resektion aller erkennbaren Lymphknotenmetastasen von vorneherein nicht möglich sein, ist eine aggressive Chirurgie (i.S. "debulking") nicht mehr gerechtfertigt.

#### 2.10.2.4 Kurativ intentionierte Chirurgie bei lokalisiertem visceralem oder Skelettbefall

Carcinoide sollten bei fehlendem Nachweis von Fernmetastasen grundsätzlich radikal operiert werden:

- Lobektomie beim Lungencarcinoid (keine Segmentresektion!);
- Wirbelkörper- oder Knochenresektion bei Skelettbefall;
- ausgedehnte Keilresektion bzw rechts- oder linksseitige Hemihepatektomie bei Leberbefall.

#### 2.10.2.5 Palliative Chirurgie bei inoperablen Tumoren

- Bei nicht mehr lokalisierter Erkrankung sollte wegen der im Einzelfall sehr langen Überlebenszeit nach Möglichkeit immer eine palliative Umgehungsoperation des Dünndarms bei Verlegung des Lumens durch den Tumor durchgeführt werden.
- Bei metastatischem Befall des Endokards mit Herzklappenfibrose und hämodynamischer Komplikation: Klappenersatz ist im Einzelfall, trotz des Grundleidens, wegen der möglichen langen Lebenserwartung (weniger als 10 % der Patienten mit Carcinoid-Syndrom) sinnvoll.
- Bei Lebermetastasen und manifestem Carcinoid-Syndrom ist die Metastasenresektion (Lobektomie oder Wedgeresektion) der Chemotherapie oder der symptomatischen Therapie vorzuziehen, und zwar bei folgenden Kriterien:
  - isolierte Metastase oder
  - mehrere Metastasen oder größere Tumormasse (auf einen Leberbereich beschränkt)
  - guter Allgemeinzustand, d.h. geringes Operationsrisiko
  - manifestes Carcinoid-Syndrom
  - hohe 5-HIAA Ausscheidung

Wichtig: Patienten mit Carcinoid-Syndrom haben ein hohes Operationsrisiko, insbesondere durch die Anästhesie; Cave insbesondere Morphin-Derivate oder hohe Narkosemengen!

#### 2.10.3 Strahlentherapie

Das Carcinoid ist sehr strahlenresistent. Im Einzelfall ist

- bei Fehlen von Alternativen - der Versuch mit hochenergetischen Strahlen, evtl. mit Neutronen, dennoch sinnvoll.

## 2.10.4 Systemtherapie

### 2.10.4.1 Symptomatische Therapie beim Carcinoid-Syndrom

Unabhängig von der Tumormasse und der Progredienz der Erkrankung kann das Carcinoidsyndrom für die Patienten belastender sein als der Tumor selbst. Da eine Chemotherapie erst bei progredienter Metastasierung versucht werden sollte und zudem nur 1/3 der Patienten auf Chemotherapie ansprechen, sollte eine symptomatische Therapie zuerst versucht werden. Die Indikation zur symptomatischen Therapie besteht, wenn der Patient unter dem Carcinoid-syndrom subjektiv und objektiv leidet. Die Substanz oder die Substanzkombination sollte sich nach der Symptomatik und den nachgewiesenen Peptidhormonen richten, z.B.

| Symptom            | Medikament                                                                   | Wirkungsmechanismus des Medikaments              |
|--------------------|------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| Flush              | - Methysergit (Deseril)                                                      | Serotoninantagonismus                            |
|                    | - Indometacin (Indocin)                                                      | Prostaglandinhemmung                             |
|                    | - Phenothiazine                                                              | $\alpha$ -Rezeptorblockade                       |
|                    |                                                                              | Bradykininantagonismus                           |
|                    | - Phentolamin (Regitin)                                                      | $\alpha$ -Rezeptorblockade                       |
|                    | - Clemastin (Tavegil)/<br>Ranitidin (Zantic)                                 | kombinierte Hemmung von<br>H1- und H2-Rezeptoren |
|                    | - Cyproheptadin (Nuran)<br>oder Pizotifen<br>(Sandomigran)                   | Histamin- und Serotonin-<br>antagonismus         |
|                    | - Prednison                                                                  | Hemmung der Kallikrein-<br>aktivierung           |
| Diarrhoe           | - Loperamid (Imodium)                                                        | Peristaltikhemmung                               |
|                    | - Methysergit (Deseril)                                                      | Serotoninantagonismus                            |
|                    | - Cyproheptadin (Nuran)<br>oder Pizotifen<br>(Sandomigran)                   | Histamin- und Serotonin-<br>antagonismus         |
| Hypotone<br>Krisen | - Angiotensin (keine<br>$\beta$ 2-adrenergen Sub-<br>stanzen wie Adrenalin!) | Vasokonstriktion                                 |
| Bronchospasmus     | - Theophyllin-Äthylen-<br>diamin (Euphyllin)<br>- Salbutamol (Ventolin)      | $\beta$ 2-Stimulation                            |

#### 2.10.4.2 Systemische Chemotherapie

---

Das Carcinoid ist wenig chemotherapieempfindlich. Wirksame Substanzen (Remissionsrate 20-30 %) sind:  
Streptozotocin, Doxorubicin, 5-Fluorouracil, DTIC.

Die Kombination 5-Fluorouracil + Streptozotocin ist möglicherweise wirksamer als die Monotherapie (35 % Remission, Median 7 Monate). Kombinationen mit anderen Substanzen oder Dreierkombinationen sind nicht wirksamer als 5-FU, Streptozotocin oder 5-FU + Streptozotocin. Die Kombination 5-Fluorouracil/Streptozotocin ist zwar etwas aktiver als die Adriamycintherapie, aber auch toxischer. Beide Optionen können auch nacheinander gegeben werden (18 % Remissionen mit Adriamycin nach Vorbehandlung mit 5-FU + Streptozotocin resp. 29 % Remissionen nach Vorbehandlung mit Adriamycin). Interferon scheint eine wirksame Substanz zu sein und wird geprüft.

#### 2.10.4.3 Intraarterielle Chemotherapie

---

Die intraarterielle Therapie bei Lebermetastasierung mit 5-FU ist nicht wirksamer als die systemische Therapie und damit ohne Vorteil.

Die Kombination von zeitlich limitierter arterieller Embolisation im Endstromgebiet der Lebermetastasen (Mikrosphären etc.), gefolgt von intraarterieller Chemotherapie (längere Verweildauer der Substanz im Tumorgebiet) ist vielversprechend, aber noch experimentell.

#### 2.10.4.4 Verschuß der Arteria hepatica

---

Wegen der erheblichen Vaskularisierung der Carcinoiden, insbesondere in der Leber, ist der Verschuß der Arteria hepatica vom Prinzip her eine ideale Therapie (Remissionsrate 72 %, mit kompletten Remissionen!), wegen der hohen Komplikationsrate mit 22 % letaler Toxizität aber nicht zu empfehlen. Möglicherweise ist die Chemoembolisation mit wiederholten, kurzfristigen Verschlüssen der Endstrombahn im Bereich der Arteria hepatica (Mikrosphären) eine bessere Alternative.

#### 2.10.4.5 Indikationen zur Chemotherapie

---

- Bei Hormon-produzierenden Tumoren und Ineffektivität der symptomatischen Therapie und rascher Progredienz sowie
- beim nicht Hormon-produzierenden Carcinoid mit rascher Progredienz und symptomatischer Erkrankung besteht die Indikation zur Chemotherapie.

Wegen der Gefahr eines Lysesyndroms mit Freisetzung der vom Tumor produzierten Peptidhormone sollte bei Patienten mit floridem Carcinoid-Syndrom oder mit einer 5-HIAA-Ausscheidung über 150 mg /24 h unbedingt die Zytostatikadosis im 1. Zyklus auf 50 % der Soll-dosis reduziert werden; bei guter Verträglichkeit kann wieder die Dosis-escalation zur vollen Dosis angestrebt werden. Primäre Therapie: 5-FU/Streptozotocin oder Doxorubicin-Monotherapie

#### 2.10.4.6 Induktionsschemata

---

##### 5-FU/Streptozotocin (Engstrom 1983)

---

5-Fluorouracil 400 mg/m<sup>2</sup> Bolus i.v. Tag 1-5, 36-40  
Streptozotocin 500 mg/m<sup>2</sup> i.v. Tag 1-5  
Wiederholung Tag 71

##### 5-Fluorouracil-Monotherapie (Moertel 1983)

---

5-Fluorouracil 500 mg/m<sup>2</sup> i.v. Tag 1-5  
Wiederholung Tag 36

##### Doxorubicin-Monotherapie (Engstrom 1983)

---

Doxorubicin 60 mg/m<sup>2</sup> i.v. Tag 1  
Wiederholung Tag 22-23

#### 2.10.4.7 Erhaltungstherapie/Konsolidierungstherapie: entfällt

---

#### 2.10.4.8 Reinduktionstherapie

- Bei Versagen von 5-FU/Streptozotocin: Monotherapie mit Doxorubicin (18 % Remissionen)
- Bei Versagen von Doxorubicin: 5-FU/Streptozotocin (29 % Remissionen)

#### 2.10.4.9 Überwachungsmaßnahmen zur Toxizität

Überwachung der Patienten mit Carcinoid-Syndrom unter Chemotherapie ist dringend erforderlich wegen möglicher Verstärkung des Carcinoid-Syndroms (Cave: potentiell tödliche Carcinoid-Krise).

#### 2.10.4.10 Besondere Hinweise

Der Therapieversuch mit Somatostatinanaloga (SMS 201-995) hat noch experimentellen Charakter.

### 3 MULTIPLE ENDOKRINE NEOPLASIE TYP I (MEN I)

---

#### 3.1 Definition und Formen

---

Von multipler endokrinen Neoplasie (MEN) bzw Adenomatose (MEA) spricht man, wenn zwei oder mehr endokrine Drüsen im selben Individuum Sitz einer Hyperplasie oder eines Tumors sind. Häufig handelt es sich dabei um Apudome, die entopisch oder ektopisch sein können. (Wei,Whi)

Man unterscheidet bei der multiplen endokrinen Neoplasie zwischen MEN Typ I, II(a) und III(IIb). Die Komponenten dieser Syndrome sind in Tab.78 und 79 zusammengefaßt. Allen drei Neoplasien liegt ein autosomal dominanter Erbgang zugrunde.

Ausschließlich beim MEN-Syndrom Typ I, auch Wermer-Syndrom, ist u.a. das endokrine System des Gastrointestinaltraktes betroffen: das MEN I-Syndrom umfaßt Tumoren bzw Hyperplasien der Nebenschilddrüse, der Hypophyse und der Inselzellen. Seltener findet man Nebennierenrinden- und Schilddrüsenaffektionen. Noch seltener ist ein Carcinoid-Syndrom vorhanden. (Har)

Bei der MEN I können Einzeladenome, multiple Adenome, Hyperplasie oder Inselzellcarcinome mit regionaler Lymphknotenmetastasierung vorkommen. (Faj) Ungefähr zwei Drittel der Patienten haben Adenome von zwei oder mehr endokrinen Systemen und ein Fünftel entwickelt Tumoren von drei oder mehr Systemen. (Har)

Das MEN I-Syndrom kann bei Patienten jeder Altersstufe vorkommen, das Auftreten in der Kindheit bzw über 60 Jahren ist allerdings sehr selten. (Har)

| Organgewebe            | Neoplasie             | betroffen |
|------------------------|-----------------------|-----------|
| Nebenschilddrüse       | Hyperplasie           | 90 %      |
| Hypophysenvorderlappen | Adenom                | 65 %      |
| Pankreas               | Inselzellen           | 75 %      |
|                        | Inselzellen (Nicht-β) | 50 %      |
|                        | Inselzellen (β)       | 25 %      |
| Nebenniere             | Rindenadenom          | selten    |
| Schilddrüse            | Adenom                | selten    |
| Adipozyten             | Adenolipomatom        | selten    |
| Magen-Darmtrakt        | Carcinoid             | selten    |

Tab.78 Multiple endokrine Neoplasie Typ I (Har)

| Organ            | Neoplasie                                                            | betroffen |
|------------------|----------------------------------------------------------------------|-----------|
| Typ IIa          |                                                                      |           |
| Schilddrüse      | Medulläres SD-Carcinom<br>(bilateral in 90-100 %)                    | 100 %     |
| Nebenniere       | Phäochromozytom<br>(30-80 % bilateral)                               | >50 %     |
| Nebenschilddrüse | Hyperparathyroidismus<br>(Hauptzellenhyperplasie<br>der vier Drüsen) | 20 %      |
| Typ IIb          |                                                                      |           |
| Schilddrüse      | Medulläres SD-Carcinom                                               | >76 %     |
| Nebenniere       | Phäochromozytom                                                      | 34-56 %   |
| Nebenschilddrüse | Hyperparathyroidismus                                                | < 4 %     |
| Neuron           | Neurinome der Mucosa,<br>intestinale Ganglioneurome                  | 100 %     |

Tab.79 Multiple endokrine Neoplasie Typ II (Har)

### 3.2 Ätiologie

-----

Viele Autoren suchen die Erklärung für dieses Phänomen auf der Basis des Apud-Konzeptes (s.dazu S.12).

Gegen dieses Konzept spricht nach Metz (Met), daß das multiple endokrine Neoplasie Typ I-Syndrom (MEN I) nicht nur Inselzell- und Hypophysentumoren umfaßt, sondern auch Lipome und Tumoren der Nebenschilddrüsen und Nebennieren. Letztere Tumoren müßten gemäß jener Theorie eine Dysplasie des neuroektodermalen Gewebes sein. Es gibt jedoch keinen Beweis dafür, daß auch die Zellen dieser Tumoren ebenso wie die Apud-Zellen von der Neuralleiste abstammen. (Met)

Ferner, während die meisten Fälle ektopisch Hormon-produzierender Carcinoidtumoren im Vorderdarm entstehen, treten die meisten anderen Fälle des MEN I-Syndroms im Mitteldarm auf, wo jegliche neuroektodermale Abstammung der enterochromaffinen Vorläuferzellen ziemlich unsicher ist. (Met,Ros)

Obwohl das MEN II-Syndrom medulläre Schilddrüsenkarzinome und Nebennierenmarktumoren einschließt und so wahrscheinlich eine Dysplasie des Apud-Neuroektoderms repräsentiert, ist die damit verbundene Nebenschilddrüsenstörung ein genetisch determiniertes Ereignis und kein sekundäres Phänomen; zusätzlich ist eine neurale Herkunft der Nebenschilddrüse nicht erwiesen. Es scheinen also weniger die Embryogenese und eher genetische Faktoren zu einer vereinheitlichenden Erklärung beizutragen. (Met)

Andererseits läßt sich wiederum die Relevanz dieses Konzepts klinisch durch das gemeinsame Auftreten von Neuraltumoren (z.B. Phäochromozytome) und endokrinen Tumoren (z.B. C-Zell-Carcinom) bei MEN II illustrieren, oder auch an dem Beispiel der "sekretorischen Diarrhoe", die durch Tumoren, deren Ursprung in Nerven-, Inselzell- oder anderem Gewebe ist, entstehen kann. (Met)

### 3.3 Endokrine Pankreastumoren bei MEN

---

Endokrine Pankreastumoren treten im Rahmen der hereditären familiären multiplen endokrinen Neoplasie Typ I (Wermer Syndrom) auf.

#### 3.3.1 Pathologische Anatomie

---

Die Veränderungen des endokrinen Pankreas sind geprägt durch ein Nebeneinander von Adenomatose, Inselzellhyperplasie sowie multifokaler ductulo-insulärer Proliferation (Nesidioblastose). Die Adenome sind von solider, solid-trabekulärer oder rein trabekulärer Gestalt. (K1079)

Sehr charakteristisch für die MEN I scheint das häufige Auftreten reintrabekulärer Tumoren mit starker sklerosierender Stromareaktion und unscharfer Abgrenzung zur Umgebung zu sein. Neben multiplen Mikroadenomen, die teilweise in geradezu grotesker Häufung im Pankreas auftreten, sind meist nur einzelne makroskopisch sichtbare Tumoren ausgebildet. (K1079)

Hypophysen- und Nebenschilddrüsentumoren bei MEN I sind gewöhnlich benigne, dagegen sind die Inselzell- und Nebennierentumoren oft maligne.

| Wermer Syndrom                        |        | ZES: Zahl der beteiligten Drüsen |       |
|---------------------------------------|--------|----------------------------------|-------|
| Nebenschilddrüse                      | 87,5 % | 1 endokrine Drüse                | 54 %  |
| Pankreas                              | 84 %   | 2 endokrine Drüsen               | 27 %  |
| Peptisches Ulcus<br>und/oder Diarrhoe | 61 %   | 3 endokrine Drüsen               | 19 %  |
| Hypophyse                             | 51 %   | Total                            | 100 % |
| Nebennierenrinde                      | 41,5 % |                                  |       |
| Schilddrüse                           | 26,5 % |                                  |       |
| Hypoglycämie                          | 26 %   |                                  |       |

Tab.80 Statistische Daten über die Organbeteiligung bei MEN I bezüglich des Wermer-Syndroms und des ZES

### 3.3.2 Klinische Symptomatik und Häufigkeit der Symptome

---

Die Klinik dieses Syndroms stellt sich sehr variabel dar und zwar abhängig davon, welche der potentiell betroffenen Drüsen zur Zeit der Diagnosestellung gerade in Überfunktion ist. Bei der Mehrzahl der Patienten ist eines der folgenden Symptome vorhanden:

- Peptisches Ulcus und seine Komplikationen
- Hypoglycämie
- Hypercalcämie und/oder Nephrocalcinose
- Hypophysär bedingte Symptome wie Kopfschmerzen, Gesichtsfeldausfälle, sekundäre Amenorrhoe und
- Multiple Lipome der Haut

Die Minderheit (wahrscheinlich < 10 %) hat:

- Akromegalie
- zentrales Cushing-Syndrom
- stumme Schilddrüsenadenome
- Hyperthyreose
- Hepatomegalie (aufgrund von Lebermetastasen) oder
- Flushsymptomatik (Har)

Hyperparathyroidismus kommt bei über 90 % der Fälle vor und beruht auf einer diffusen Hauptzellhyperplasie oder auf multiplen Adenomen. Adenome des Hypophysenvorderlappens sind bei 30-65 % der Fälle vorhanden und Inselzellhyperplasie oder -tumor des Pankreas bei 50-85 % der Fälle. (Wei)

Bei Hypophysentumoren kommt es zum Hormonexcess an hGH, ACTH, PRL oder TSH bzw. Hormonuntereinheiten. Die Pankreashyperplasien oder Tumoren sezernieren in Übermaß Gastrin, ACTH, Glucagon, PP, Somatostatin, Prostaglandine oder VIP. (Wei)

Trotz häufiger Beteiligung der Nebenschilddrüse bei MEN I bleibt diese in über 80 % klinisch stumm oder führt erst später zu klinischen Manifestationen. Nieren- und Skelettkomplikationen beobachtet man sehr selten. (Har)

Die klinischen Symptome aufgrund von Pankreastumoren erscheinen in 65 % der Fälle zuerst. Insulinome verursachen Hypoglycämie. Excessive Gastrinsekretion verursacht das ZES mit multifokalen

und/oder atypisch lokaisierten Ulcera und massiver Magensaft-hypersekretion. Die Komplikationsrate (Perforation, Blutung und Obstruktion ist hoch, Diarrhoe evtl. mit Steatorrhoe häufig. Umgekehrt sind bei über der Hälfte der Patienten mit ZES und bei der Hälfte deren Verwandten 1. Grades Symptome des MEN I-Syndrom vorhanden. Aus diesem Grund betrachtet man das ZES weitgehend als Komponente des MEN I (s.Tab. 80), auch wenn sonst keine weiteren endokrinen Symptome von Seiten des ZES vorhanden sind.

Glucagonome verursachen Hyperglycämie, Gewichtsverlust, Stomatitis und einen besonderen Hautausschlag, das Erythema migrans necrotans. VIP und/oder Prostaglandine erzeugen das WDHA (pankreatisches Cholera)-Syndrom. Das Cushing-Syndrom kann in Folge eines Nebennierenadenoms oder der ACTH-Produktion eines Inselzelltumors auftreten. Einige Nebennierenadenome produzieren auch Aldosteron und/oder Nebennierenandrogene. Eine Beteiligung der Schilddrüse ist selten und wenn, dann unspezifisch: es kann zur Struma, Adenomen oder Thyroiditis kommen. Weitere Merkmale bei MEN I schließen Dünndarm- oder Bronchialcarcinome, Schwannome, Thymome, multiple Lipome, Einschlußzysten und Leiomyome der Haut mit ein. (Har)

Diese vielen endokrinen Symptome können zeitlich nebeneinander oder aber mit Abstand von Monaten bzw Jahren auftreten.

### 3.3.3 Screening

Ist die Diagnose einmal gestellt, muß man den Patienten im jährlichen Abstand auf neue Erscheinungsbilder des MEN-Syndroms hin untersuchen. Auch alle Verwandten 1. Grades sollte man in die Untersuchung miteinbeziehen. Das beste Vorgehen dabei ist:

- Anamneseerhebung im Hinblick auf Ulcuserkrankung, Hypoglycämie, Nierensteine, Lipome und hypophysärer Erkrankung
- Untersuchung auf multile Lipome
- Bestimmung von Calcium, Phosphat und Gastrin im Blut
- Röntgenaufnahme der Sella turcica; Röntgenserien des oberen Gastrointestinaltraktes haben sich nicht bewährt. (Har)

Bei klinischer Symptomatik führen dann Radioimmunoassays für Insulin, Gastrin, Glucagon, Somatostatin, VIP, PP und Hypophysenhormonen weiter.

### 3.3.4 Therapie

Primärtherapie der Wahl sind operative Verfahren.

Die Operation der Nebenschilddrüsenhyperplasie oder -adenomen hat der des Gastrinoms voranzugehen. Durch Beseitigung der Hypercalcämie kann eine Senkung des Gastrinspiegels und auch eine Besserung der Ulcuskrankheit erreicht werden. Adenome der Nebenschilddrüse sind viel seltener als eine Hyperplasie aller vier Epithelkörperchen. Da eine Differenzierung auch histologisch schwierig ist, ist die dominierende derzeitige Ansicht, alle Epithelkörperchen aufzusuchen, zu entfernen und eines an den Unterarm zu transplantieren. So kann ein postoperativer Hypoparathyreoidismus vermieden und bei erneuter Hypercalcämie das transplantierte Epithelkörperchen leicht entfernt werden. Die erfolgreiche Transplantationsrate liegt zwischen 60 und 80 %. (Har)

#### 4 PRIMÄRES HCG-PRODUZIERENDES HEPATOZELLULÄRES CARCINOM

---

##### 4.1 Häufigkeit und Ätiologie

---

Gonadotropin-produzierende hepatozelluläre Carcinome und Hepatoblastome sind eher ungewöhnlich, da Leberzellcarcinome bzw Hepatoblastome an sich zu den nicht-endokrinen Tumoren zählen (nicht-trophoblastische Tumoren). Hepatozelluläre Carcinome sind etwas seltener als die Hepatoblastome.

Etwa 1 % aller malignen Tumoren sind Leberzellcarcinome. Diese Tumoren sind besonders häufig in Afrika und Asien; hier machen sie etwa 20-30 % aller malignen Tumoren aus. Der Altersgipfel liegt im 6. Lebensjahrzehnt. Ein primäres Hepatom entwickelt sich sehr häufig auf dem Boden einer Leberzirrhose: etwa 50 % der Leberzellcarcinome sind mit einer Leberzirrhose verbunden. Männer sind wesentlich häufiger befallen als Frauen (4:1). (Har, Nol)

Eine bestimmte Gruppe von Leberzellcarcinomen kommt auch bei Kindern und Kleinkindern ohne Begleitzirrhose vor. Diese hepatozellulären Carcinome haben zwei Häufigkeitsgipfel: einmal bis 4 Jahre bzw 12-15 Jahre. HCG-produzierende Leberzelltumoren fand man bis jetzt nur bei Kindern im Alter von 2-8/12 Jahren; bei einer erwachsenen Frau berichtete erstmals Floyd von einem Gonadotropin-produzierenden Hepatom. (Flo)

Das Hepatoblastom (embryonaler bösartiger Misch tumor der Leber) kommt fast ausnahmslos in den ersten drei Lebensjahren (jenseits des 5. Lebensjahr ist das Hepatoblastom schon recht selten) und mit seltenen Ausnahmen auch im Erwachsenenalter vor. (Nol) Nicht selten ist ein gemeinsames Vorkommen mit anderen Anomalien, z.B. Nierenmißbildungen und Pubertas präcox, besonders bei Knaben.

Beide Tumortypen sind zur Zeit der Diagnosestellung meist schon größer als 10 cm; es besteht jedoch kein Zusammenhang zur Größe des Tumors und der Überlebenschance.

## 4.2 Pathologische Anatomie des primären Hepatoms

---

### 4.2.1 Makroskopisch

---

Bei den Hepatomen handelt es sich um multiple oder solitäre, sehr große Tumoren, die die Oberfläche vorwölben. Gewöhnlich sind es riesige nekrotische Tumoren mit hämorrhagischem Zentrum; die Farbe des Tumors ist weißlich-gelb. Der Tumor neigt dazu, in die Blutgefäße einzubrechen; die portalen Venen sind dann häufig durch Tumortromben verschlossen. Diese Tumoren zeigen keine Anzeichen von trophoblastischer Differenzierung. (Bra72; Nol)

### 4.2.2 Histologisch

---

Der Tumor besteht aus malignen Leberepithelien. Diese zeigen unterschiedliche Differenzierungsgrade mit unterschiedlichem Maß an Kernpleomorphie, Mitosen und Hyperchromasie. Manchmal tritt auch beachtliche Gallengangsproliferation in den Portalfeldern auf; Gallepigment kann selbst bei wenig differenzierten Leberzellcarcinomen im Zytoplasma der Tumorzellen nachgewiesen werden; dies trifft auch für die Zellen in Metastasen zu. Die Tumorzellen ahmen z.T. die Struktur der Leberzellbälkchen nach, und die Tumorzelltrabekel sind häufig von Sinus umgeben. Die histologische Erscheinung ist bei hormonell aktiven sowie hormonell inaktiven Tumoren identisch. (Hun; Nol)

In anderen Fällen bilden die Tumorzellen solide Komplexe. Fast immer haben die Tumorzellen die Gefäße infiltriert und durch Gefäßverschluß zu unterschiedlich ausgedehnten, ischämischen Nekrosen im umgebenden Lebergewebe geführt. (Nol)

## 4.3 Ausbreitung und Stadieneinteilung primärer Hepatome

---

Regionäre Lymphknotenmetastasen kommen häufig vor. Hämatogene Aussaat erfolgt vorwiegend in Lunge und Knochen; gelegentlich treten solche hämatogenen Metastasen schon frühzeitig im Verlauf der Erkrankung auf. (Nol)

Stadium 1: primär komplett operable Tumoren

Stadium 2: makroskopisch bzw mikroskopisch Tumorreste nachweisbar

Stadium 3: weiterhin Befall beider Leberlappen

Stadium 4: metastatische Erkrankung

Diese Stadieneinteilung gilt nur für pädiatrische Patienten und berücksichtigt das Kriterium der Operabilität. (Bec)

#### 4.4 Morphologie der Hepatoblastome

---

##### 4.4.1 Makroskopisch

---

Meistens liegt eine solitäre Geschwulst vor, die oft sehr groß wird. Das Hepatoblastom neigt zu Tumoreinblutungen und Nekrosen. Fast 2/3 der Hepatoblastome sind im rechten Leberlappen lokalisiert. (Nol,Sim)

##### 4.4.2 Histologisch

---

Histologisch unterscheidet man zwei Hauptformen: Mischtyp und epithelialer Typ. Beim Mischtyp setzt sich der Tumor aus malignen Zellen epithelialen und mesenchymalen Ursprungs zusammen. Entsprechend dem epithelialen bzw mesenchymalen Anteil und je nach Differenzierungsgrad fallen dann die histologischen Formen aus: epitheliale Zellen zeigen u.U. tubuläre Formationen; wachsen papillär oder bilden größere Zellkomplexe; maligne mesenchymale Zellen bilden oder bevorzugt Knochen (differenziert) oder auch Anteile eines Chondrosarkoms (undifferenziert); sehr selten kommt es auch zur Melanozytenbildung. Gelegentlich findet in diesen Tumoren eine Hämatopoese statt. (Nol)

Das rein epitheliale Hepatoblastom ahmt die embryonale (embryonaler Subtyp) bzw die fetale Leber (fetaler Subtyp) nach. Ferner können auch papilläre oder trabekuläre Tumorzellformationen entstehen. (Nol,Sim)

Ist ein Hepatoblastom ausschließlich aus malignen mesenchymalen Zellen aufgebaut, spricht man auch von einem malignen Mesenchymom der Leber. Bei diesem Tumor handelt es sich um eine sehr seltene Geschwulst, die multizentrisch wächst und sehr groß wird. Die Histologie zeigt die unterschiedlichsten Weichteilstrukturen.

Hormonproduzierende Hepatoblastome sind von nicht hormonproduzierenden histologisch nicht zu unterscheiden. (Hun)

#### 4.5 Ausbreitung und Stadieneinteilung von Hepatoblastomen

---

Dieser Tumor ist sehr bösartig. Metastasierung erfolgt lokal in die Lymphknoten, dann in die Lunge, und intraabdominell. (Nol)

Zur Stadieneinteilung siehe bei Hepatomen.

#### 4.6 Pathophysiologie und klinische Symptomatik

---

HCG gehört zusammen mit LH, FSH und TSH zur Gruppe der Glycoproteinhormone. Jedes dieser vier Peptide ist aus zwei Peptidketten zusammengesetzt, einer Alpha- und einer Betakette. Die Alpha-kette jedes dieser Peptide ist in der Aminosäuresequenz sehr ähnlich bzw. identisch. Die Betakette ist biochemisch einzigartig und für die biochemische, immunologische und biologische Spezifität verantwortlich. Weder die Alpha- noch die Betakette haben isoliert biologische Wirksamkeit.

HCG wird physiologischerweise in der Schwangerschaft gebildet. Man vermutet, daß der Trophoblast des Embryo eine Immunsuppression auf die Lymphozyten der Mutter ausübt und eine Immuntoleranz gegen embryonales Gewebe erzeugt. Möglicherweise steigert auch das HCG von Tumorzellen ebenso wie der Trophoblast des Embryo die Immuntoleranz des Wirtes.

Bei Hepatomen ist der Gonadotropinspiegel oft erhöht. Die HCG-Bildung des Tumors hat nur geringe oder gar keine Symptome zur Folge: bei Männern ist eine Gynäcomastie beschrieben, bei Frauen kann es zu Zyklusstörungen kommen. Anders verhält es sich bei Kindern mit primär HCG-produzierenden hepatozellulären Carcinomen, die sich mit einer isosexuellen Pubertas præcox zeigen.

Die Zeichen einer Pubertas præcox sind: vorzeitige Skelettreifung, Vergrößerung des Penis, der Prostata und evtl. auch des Hodens (FSH meist unverändert) sowie das frühzeitige Auftreten von Scham- und Skrotalbehaarung. Histologische Untersuchungen am Hoden zeigen unreife Tubuli mit und ohne deutlich ausgeprägten Zentrallumina und ohne Hinweis auf eine Spermatogenese. Das Tubulusepithel ist aus primitiven Keimzellen und wenigen Sertolizellen zusammengesetzt. Deutliche interstitielle (Leydig-)Zellhyperplasie und Hypertrophie sind vorhanden. Ebenso auffällig ist die Hyperplasie der Prostatadrüsen. Die Testosteronausscheidung ist in einigen Fällen die eines Erwachsenen. Spermatogenese ist nicht vorhanden. (Bra72, Bec)

Gelegentlich können Tumorzellen Insulin-ähnliche Substanzen synthetisieren: die Folge ist Hypoglycämie. Selbst ein Carcinoid-Syndrom kann u.U. beim Leberzellcarcinom auftreten. Der Tumor macht ferner ganz selten eine Erythrozytose (Erythropoetinbildung). (Nol)

## 4.7 Diagnose

---

### 4.7.1 Apparative Diagnostik

---

Die häufigsten Zeichen eines hepatozellulären Carcinoms sind eine palpable Masse, (Splen-)Hepatomegalie, Ikterus und Ascites. Dabei ist die Leberfunktion häufig nicht eingeschränkt. Diagnostisch entscheidend ist in diesen Fällen meistens das CT. Eine weitere wichtige diagnostische Methode ist die (offene) Leberbiopsie. Auch gibt der arteriovenöse Gonadotropingradient über dem Tumorbett Aufschluß über die ektopische HCG-Produktion durch den Tumor. (Flo, Nol) Zur Abgrenzung zu anderen Formen einer Pubertas præcox kann man noch ergänzend eine Hodenbiopsie durchführen.

### 4.7.2 Labordiagnostik

---

An Laborparametern sollten bestimmt werden:

- Leberenzyme
- 17-Ketosteroide (24-Std.-Urin): Testosteron, DHEAS
- Gonadotropine: LH, FSH, HCG i.S.

Immunhistologie auf HCG im Tumorgewebe

- AFP i.S.: bei 80-90 % d.F. von Hepatomen positiv;  
Konzentration: 0,5-5 mg/ml (Har, Nol)

## 4.8 Differentialdiagnose

---

Differentialdiagnostisch kommen vorwiegend trophoblastische Gonadotropin-produzierende Tumoren in Frage wie die Chorioncarcinome (z.B. des Hodens), Embryonalzellcarcinome und Teratome. An nichttrophoblastischen Tumoren, die mit ektopischer Gonadotropinproduktion einhergehen, sind Pankreas-, Magen-, Bronchial- und Mammacarcinome bekannt. (Flo, Rot)

Ferner muß man diese Pubertas præcox von der Pseudopubertas præcox aufgrund eines virilisierenden Androgen-produzierenden Nebennierenrindenprozesses abgrenzen. Das gelingt über Hormonanalysen und die Hodenbiopsie: nur bei der echten Pubertas præcox findet man eine interstitielle (Leydig-)Zell-Hyperplasie. (Hun)

## 4.9 Therapie

### 4.9.1 Therapiestrategie

Primäre Lebermalignome des Kindesalters sollten, wenn möglich, total reseziert werden. Die nachfolgende Cheotherapie ist heute unbestritten, da sie die Heilungschancen der Kinder deutlich verbessert hat. Bei der Behandlung primär nicht komplett resezierbarer Lebertumoren soll eine initiale Chemotherapie Operabilität erreichen. Diese Chemotherapie sollte für das Hepatoblastom Vincristin, Cyclophosphamid, Adriamycin und Actinomycin-D (5-Fluorouracil) enthalten, während das prognostisch ungünstigere hepatozelluläre Carcinom mit Anthracyclinen am besten therapiert werden kann. (Kos)

### 4.9.2 Chirurgie

Nur 3/5 der Hepatoblastome und 1/3 der hepatozellulären Carcinome können komplett entfernt werden. Die Mortalität solcher Operationen wird mit 10-30 % angegeben. (Kos)

### 4.9.3 Adjuvante Chemotherapie

Die adjuvante Kombinationschemotherapie (Vincristin, Cyclophosphamid, Adriamycin und 5-Fluorouracil) erfolgt in 6-wöchigen Zyklen für ein Jahr im Anschluß an die komplette Resektion. Damit haben sich die Überlebenschancen für das Hepatoblastom auf über 90 % (15 von 16 Patienten, Eva) und für das hepatozelluläre Carcinom bei Erwachsenen auf über 80 % gesteigert. (Eva, Kos)

### 4.9.4 Induktionsschema der adjuvanten Chemotherapie (Evans, 1982)

|          |                 |          |            |
|----------|-----------------|----------|------------|
| 1. Stoß: | Vincristin      | 1,5 mg/m | Tag 1      |
|          | Cyclophosphamid | 600 mg/m | Tag 2      |
|          | Adriamycin      | 25 mg/m  | Tag 1-3    |
| 2. Stoß: | Vincristin      | 1,5 mg/m | Tag 22     |
|          | Cyclophosphamid | 600 mg/m | Tag 23     |
|          | 5-Fluorouracil  | 500 mg/m | Tag 24, 30 |

Das ganze wiederholt sich in 6-wöchigen Zyklen 8 mal für 1 Jahr

#### 4.9.5 Therapie bei primär inoperablen Tumoren

---

Primär inoperable Tumoren können in einigen Fällen so weit verkleinert werden, daß sie operabel werden. Außer den bei der adjuvanten Therapie eingesetzten, dann jedoch in höherer Dosierung verabreichten Medikamenten kommen noch Bleomycin und Cisplatin zur Anwendung. Diese intensive Chemotherapie wurde über ein Jahr verabreicht; bei fortgeschrittener Erkrankung konnten allerdings die Behandlungsergebnisse nicht deutlich verbessert werden. (Eva, Kos)

In einer Studie (Web) zeigten 7/8 Kindern klinische Ansprechbarkeit mit deutlicher Tumorverkleinerung auf präoperative Chemotherapie (Adriamycin, Cyclophosphamid, Vincristin, 5-Fluorouracil). Bei 4/8 gelang danach eine unkomplizierte, komplette chirurgische Exzision des Resttumors.

#### 4.9.6 Radiotherapie

---

Der Radiotherapie kommt eine eher untergeordnete Rolle zu, da die effektive Anti-Tumordosis von 45 Gy die Strahlentoleranz der kindlichen Leber überschreitet. (Kos)

#### 4.9.7 Weitere Therapieverfahren

---

Eine weitere Therapiemöglichkeit besteht in der Ligatur der A. hepatica verbunden mit einer intraportalen Infusionstherapie. (Nol) Auch die Embolisation der A. hepatica bei nicht resezierbaren Hepatomen kann versucht werden. (Ryn)

#### 4.10 Verlauf und Prognose

---

Bei Kindern mit hepatozellulärem Carcinom bzw Hepatoblastom stellt man zuerst meist eine palpierbare, konsistente Masse im rechten Abdomen begleitet von einer Hepatomegalie fest, die sich bei anschließender Laparotomie mit Gewebesentnahme als Hepatom bzw Hepatoblastom herausstellt. Erst später setzt die Pupertas präcox ein. Das Durchschnittsalter bei Ausbruch der Virilisation bzw Tumorentdeckung ist bei 2-8 Jahren. (Rot)

Die Prognose ist sehr schlecht. Nach Diagnosestellung überleben die Patienten unbehandelt meist nur noch wenige, im Durchschnitt 10,7 Monate. (Bra72,Nol,Rot)

Bei kompletter Entfernung des Lebertumors überleben (ohne adjuvante Chemotherapie) 58 % der Patienten mit Hepatoblastom und nur 35 % der Patienten mit hepatozellulärem Carcinom. Von 108 Patienten, deren Tumor nicht komplett reseziert werden konnte, waren bis auf 3 Patienten alle Patienten innerhalb des ersten Jahres nach Diagnosestellung an ihrer Krankheit verstorben. (Kos)

Der Wert der Chemotherapie als adjuvante Therapie nach kompletter Resektion ist bewiesen (s.o.). Aber auch primär inoperable Tumoren können in einigen Fällen chemotherapeutisch soweit verkleinert werden, daß sie operabel werden. Erwähnenswert bleibt jedoch, daß - unabhängig vom Stadium der Erkrankung - keiner von 12 Patienten mit hepatozellulärem Carcinom überlebte, während 24/49 Hepatoblastompatienten geheilt werden konnten. Von diesen waren 4 mit fortgeschrittener Erkrankung. (Eva)

Hepatoblastome scheinen also chemotherapiesensibel zu sein, wobei sich unter den verschiedenen Zytostatika Vincristin, Cyclophosphamid, Adriamycin und vielleicht auch Actinomycin-D als günstig erwiesen haben. Beim hepatozellulären Carcinom dagegen scheint nach Therapieergebnissen bei Kindern bisher noch keine erfolgreiche Chemotherapie bekannt zu sein. (Kos)

## Zusammenfassung

Abstract: Als Ergebnis dieser Arbeit ist festzustellen, daß sich bei Apudomen sowohl die präoperative als auch die intraoperative Diagnostik durch die verschiedenen beschriebenen Methoden wesentlich verbessert hat. Damit sind wesentlich bessere Voraussetzungen für eine kausale Therapie (Tumoresektion) geschaffen. Ferner hat auch die symptomatische Behandlung durch die beschriebenen Medikamente an Wirksamkeit zugenommen. Eine größere Effizienz der z.Z. eingesetzten Antitumorthherapie bleibt abzuwarten.

Endokrine Tumoren des Gastrointestinaltraktes entwickeln sich aus endokrinen Zellen des gastro-entero-pankreatischen Systems (B-, A-, D-, D-, G-, PP-, EC-Zellen). Sie werden der Klasse der Apud-Tumoren (Amine precursor uptake and decarboxylation) zugeordnet. Die 2 Hauptgruppen der endokrinen Tumoren des GI-Traktes bilden die Carcinoid-Tumoren und die endokrinen Pankreastumoren (EPT). Zu den EPT gehören in der Reihenfolge der Häufigkeit das Insulinom, das Gastrinom, das Glucagonom, das Vipom, das PPom, das Somatostatinom und das ACTHom. Gastrinome und ACTHome zählen zu den ektopischen Tumoren und zwar insofern, als Gastrinzellen beim Menschen nur im fetalen Pankreas vorkommen und das normale Pankreas überhaupt kein ACTH sezerniert.

Über 50 % der endokrinen Pankreastumoren sezernieren mehr als ein Inselzellhormon (beim Carcinoid ist dieser Anteil geringer); das klinische Bild resultiert aus der Hypersekretion eines einzelnen vorherrschenden Hormons (z.B. Hyperinsulinismus, Hypergastrinämie, Hyperglucagonämie usw.).

Die Inzidenz EPT pro 100000 ist 1,0 (Männer und Frauen), das Altersmaximum liegt bei 40-60 Jahren. Die Malignität reicht von 5 % (Insulinom) bis 90 % (Gastrinom). Für die EPT liegt noch keine allgemein gebräuchliche Stadieneinteilung vor.

Über die Laborroutine hinaus bestimmt man die Polypeptide entsprechend der klinischen Symptomatik, die durch die Polypeptide verursacht werden kann und beim Patienten zu beobachten ist: Insulin, Proinsulin, Gastrin, VIP, Glucagon, ACTH, PP, Serotonin und zusätzliche Funktionsteste wie Hungerversuch (Insulinom), Sekretin-Biosorbin- und Calciuminfusionstest (Gastrinom, Somatostatinom).

Zur Lokalisation der meist sehr kleinen Tumoren ist die übliche apparative Diagnostik wie Sonographie und CT wenig hilfreich. Die Arteriographie ist entbehrlich. Eine Sensitivität von 80 % hat die perkutane transhepatische Katheterisierung der Pfortader und der Pankreasvenen mit Hormonbestimmung. Vorteilhafter ist die intraoperative Lokalisation mittels selektiver, venöser Blutentnahme und Hormonschnellassay (ca. 20 Min) sowie Palpation und intraoperative Sonographie des Pankreas.

Die Therapie ist primär die radikale Entfernung des Tumors (20 % Heilung) bzw der Tumormasse. Bei Inoperabilität, Metastasierung und Symptomatik durch das produzierte Polypeptid steht an erster Stelle die antihormonelle Therapie. Als neue und wirkungsvolle Medikamente sind zu erwähnen: Insulinom: Diazoxid, Somatostatinanaloga (z.B. SMS 201-995) - Gastrinom: H<sub>2</sub>-Rezeptorblocker, K<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>-ATPase-Blocker, PSV, Somatostatinanaloga (SMS 201-995) - Glucagonom: Somatostatinanaloga usw. Bei Versagen der Antihormontherapie bzw Fortschreiten der Krankheitssymptomatik ist bei EPT ein Versuch mit einer Polychemotherapie möglich: 5-Fluorouracil/Streptozotocin + Adriamycin (beim Glucagonom ist eine DTIC-Monotherapie besser). Die Prognose ist aufgrund des langsamen Tumorwachstums nicht schlecht (limitierender Faktor: die Symptomatik von seiten der Tumorprodukte!).

Die Inzidenz der Carcinoide liegt bei 1-2 pro 100000 (Männer und Frauen), das Altersmaximum bei 55-75 Jahren. Es ist keine allgemein akzeptierte Stadieneinteilung vorhanden.

Das klassische Carcinoid-Syndrom ist relativ selten (2-4 %). Es tritt meist erst nach Metastasierung in die Leber auf bzw bei Carcinoiden ohne nachgeschalteter venöser Leberpassage. Das Carcinoid wird gleichartig wie die EPT diagnostiziert.

Die Chirurgie hat eine zentrale Stellung im Behandlungskonzept der Carcinoide - auch bei nicht mehr kurativ behandelbarer Erkrankung (langsame Wachstumsprogredienz dieser Tumoren). Bei fortgeschrittenen inoperablen oder metastasierten Tumoren ist neben der palliativen Chirurgie ein Chemotherapieversuch (Doxorubicin/5-Fluorouracil/Streptozotocin) möglich; erst ein erheblich progredientes symptomatisches Krankheitsbild rechtfertigt eine antineoplastische Therapie (Carcinoide sind nicht sehr chemotherapiesensibel!). Das Carcinoidsyndrom selbst ist durch Antagonisten der Carcinoidprodukte (Serotonin-, Histaminantagonisten u.a.) behandelbar. Die Prognose ist (abgesehen vom Carcinoid-Syndrom) relativ gut.

EPT und seltener Carcinomide können auch im Rahmen einer multiplen endokrinen Neoplasie (Adenomatose) Typ I (MEN I) auftreten. Dazu gehören außer EPT und Carcinoiden noch Tumoren der Nebenschilddrüse, des Hypophysenvorderlappens, des Bronchialtraktes und evtl. auch der Nebennierenrinde und der Schilddrüse.

Eine außergewöhnliche Form endokrin aktiver Tumoren des GI-Traktes stellen das primär HCG-produzierende hepatozelluläre Carcinom bzw. Hepatoblastom dar (Leberzellcarcinome bzw. Hepatoblastome zählen an sich zu den nicht-endokrinen Tumoren (nicht-trophoblastische Tumoren). Betroffen sind meist Knaben vorwiegend des Kleinkind- (seltener Kindes)alters. Die Symptomatik ist eine isosexuelle Pubertas praecox.

Die Therapie besteht in einer Tumorresektion (ohne Resektion 100 % Letalität) mit nachfolgender bzw. vorausgehender (Tumorverkleinerung!) adjuvanter Chemotherapie (Vincristin/Cyclophosphamid/Adriamycin (5-FU)). Die Prognose ist weiterhin sehr schlecht. Im Gegensatz zu den inzwischen guten Möglichkeiten bei den Apudomen haben sich hier praktisch keine Verbesserungen ergeben.

Literaturverzeichnis

- Alu Alumets J, Ekelund G, Hakanson R, Ljungburg O, Ljungqvist U.o.a. (1978): Jejunal endocrine tumors composed of somatostatin and gastrin cells and associated with duodenal ulcer disease. Virchows Arch A Path Anat and Histol 378: 17-22
- Asa Asa SL, Kovacs K, Killinger DW, Marcon N, Platts M (1980): Pancreatic islet cell carcinoma producing gastrin, ACTH, x-endorphin, somatostatin and calcitonin. Am J Gastroent 74: 30-35
- Bec Beach R, Betts P, Radford M, Millward-Sandler H (1984): Production of human chorionic gonadotropin by a hepatoblastoma resulting in precocious puberty. J Clin Pathol 37: 734-737
- Bea Beaton H, Homan W, Dineen P (1981): Gastrointestinal carcinoids and the malignant carcinoid syndrome. Surg Gynecol Obstet 152: 268-72
- Ben Bender RA, Weintraub BD, Rosen SW (1979): Prospective evaluation of tumor-associated proteins in pancreatic adenocarcinoma. Cancer 43: 591-95
- Bey Beyer J, Cordes U, Günther R, Georgi M, Thelen M, Kümmerle F, Happ J, Krause U (1982): Lokalisationsdiagnostik von Insulinomen Dtsch. med. Wschr. 107: 205-208
- Bla Blackman MR, Weintraub BD, Rosen SW, Kourides IA, Steinwascher K, Gail MH (1980): Human placental and pituitary glycoprotein hormones and their subunits as tumor markers: a quantitative assessment. JNCI 65: 81-93
- Blo78 Bloom SR (1978): Vasoactive intestinal polypeptide, the major mediator of WDHA syndrome. Am J Dig Dis 23: 373-76
- Blo80 Bloom SR, Polak JM (1980): Glucagonomas, VIPomas and somatostatinomas. Clin Endocrinol Metab 9: 285-97
- Boi Boijesen E (1975): Inactive malignant endocrine tumors of the pancreas. Radiologe 15: 177-182
- Bol Bollen ECM, Lamers CBHW, Jansen JBMJ, Larsson LI, Joosten HJM (1981): Zollinger-Ellison syndrome due to a gastrin-producing ovarian cystadenocarcinoma. Br J Surg 68: 776-77
- Bon74 Bonfils S, Bernades P (1974): Zollinger-Ellison syndrome: naturale history and diagnosis. Clin Gastroenterol 3: 539-557

- Bon81 Bonfils S, Landor JH, Mignon M, Hervoir Ph (1981): Results of surgical management in 92 consecutive patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Ann Surg* 194: 692-697
- Bra72 Braunstein GD, Bridson WE, Glass A, Hull EW, McIntire R (1972) In-vivo and in-vitro production of human chorionic gonadotropin and alpha-fetoprotein by a virilizing hepatoblastoma. *J Clin Endocr Metabol* 35:857-862
- Bra73 Braunstein GD, Vaitukaitis JL, Carbone PP, Ross GT (1973): Ectopic production of human chorionic gonadotropin by neoplasms. *Ann Intern Med* 78: 39-45
- Bro Broder LE, Carter ST (1979): Pancreatic islet cell carcinoma: results of therapy with streptozotocin in 52 patients. *Ann Intern Med* 79: 108-118
- Buk Bukhave K, Rasj-Madsen J (1979): Prostaglandins and chronic diarrhoea: methodological problems. *Scand J Gastroent* 14, Suppl. 53: 67-71
- Cap Capella C, Solcia E, Frigerio B, Buffa R, Usellini L, Fontana P (1977): The endocrine cells of the pancreas and related tumors. *Virchows Arch A Path Anat and Histol* 373: 327-352
- Che Cheek RC, Wilson H (1970): Carcinoid tumors. *Curr Probl Surg* 7: 4-31
- Cla Classen M, Dammann HG, Domschke W, Hüttemann W, Londong W u.a. (1985): Abheilungsraten nach Omeprazol- und Ranitidin-Behandlung des Ulcus ventriculi. *Dtsch med Wschr* 110: 628-633
- Cop Cope V, Warwick F (1974): The role of radiology in the detection of endocrine tumors in the GI tract. *Clin Gastroenterol* 3:621-41
- CoS Cooperative Study (Meyrick-Thomas J, Misiewicz JJ, Trorman IF u.a.)(1984): Omeprazole in duodenal ulceration: acid inhibition, symptom relief, endoscopic healing, and recurrence. *Br Med J* 289: 525-528
- Cre Creutzfeld W (1977): Gastrointestinale Endokrinologie. *Verh Dtsch Ges Pathol* 61: 66-78
- Cry Craer PE, Hill GJ (1976): Pancreatic islet cell carcinoma with hypercalcemia and hypergastrinemia: response to streptozotocin. *Cancer* 38: 2217-21
- Dam Damgaard-Petersen K, Stage JG (1979): CT scanning in patients with Zollinger-Ellison syndrome and carcinoid syndrome. *Scand J Gastroent Suppl.* 53: 117-122

- Def Deftos LJ, McMillan PJ, Sartiano GP, Abuid J, Robinson AG (1976): Simultaneous ectopic production of parathyroid hormone and calcitonin. *Metabolism* 25: 543-550
- Deu Deutsch V, Adar R, Jacob ET, Bank H, Mozes M (1973): Angiographic diagnosis and differential diagnosis of islet cell tumors. *Amer J roentgenol* 119: 121-132
- DeV De Vita (1985): *Cancer: Principle and Practice of Oncology*, 2nd Edition
- Dor Dorsch R (1976): Das maligne Insulinom. *Dissertationsarbeit*
- Due Dunne MJ (1985): SMS 201-995: notes on treatment of patients with SMS 201-995 for GI tumours. Nicht publiziert
- Eck Eckhauer FE, Argenta LC, Strodel WE, Wheeler RH, Bull FE u.a. (1981): Mesenteric angiopathy, intestinal gangrene, and midgut carcinoids. *Surgery* 90: 720-728
- Edi Edis AJ, McIlerrat LC, van Heerden JA, Tulten RE, Sheedy RF u.a. (1976): Insulinoma: current diagnosis and surgical management. *Curr Probl Surg* 13: 3-45
- Eva Evans AE, Lang VJ, Newton WA, Randolph JG, Sather HN, Tefft M (1982): Combination chemotherapy (vincristine, adriamycin, cyclophosphamide, and 5-fluorouracil) in the treatment of children with malignant hepatoma. *Cancer* 50: 821-826
- Faj Fajans SS, Floyd JC (1979): Diagnosis and medical management of insulinomas. *Ann Rev Med* 30: 313-329
- Fen Fennelly JJ, Cantwell B, Fielding JF, Fitzgerald O, Collins PG (1982): Metastatic pancreatic vipoma: a case report of clinical response following treatment with corticosteroids and actinomycin D. *Clin Oncol* 8: 167-170
- Flo Floyd WS, Cohn SL (1973): Gonadotropin producing hepatoma. *Obstetr Gynec* 41: 665-668
- Fox Fox PS, Hoffmann JW, Wilson SD, DeCosse JJ (1974): Surgical management of the Zollinger-Ellison syndrome. *Surg Clin North Am* 54: 395-407
- Fre Frerichs H, Track NS (1974): Pharmacotherapy of hormone-secreting tumors. *Clin Gastroenterol* 3: 721-732
- Fri81 Friesen SR, Tomita T (1981): Pseudo-Zollinger-Ellison syndrome: hypergastrinemia, hyperchlorhydria without tumor. *Ann Surg* 194: 481-493
- Fri82 Friesen SR (1982): Tumors of the endocrine pancreas. *N Engl J Med*, March: 580-590

- Gan Ganda OP, Weir GC, Soeldner JS, Legg MA, Chick WL, Patel YC u.a. (1977): "Somatostatinoma": a somatostatin-containing tumor of the endocrine pancreas. *New Engl J Med* 296: 963-967
- Gar Bloom SR vs Gardner JD (1978): Plasma VIP in patients with watery diarrhea syndrom. *Am J Dig Dis* 23: 370-373
- Gep Gepts W (1977): Endokrines Zellsystem des Pankreas. *Verh Dt Ges Pathol* 61: 55-65
- Gie Giercksky KE, Halse J, Mathiesen W, Gjone E, Flatmark A (1980): Endocrine tumors of the pancreas. *Scand J Gastroent* 15: 129-135
- Gla Glaser B, Valtysson G, Fajans SS, Vinik AI, Cho K, Thompson N (1981): Gastrointestinal pancreatic hormone concentrations in the portal venous system of nine patients with organic hyperinsulinism. *Metabolism* 30: 1001-1010
- God Godwin DJ (1975): Carcinoid tumors. An analysis of 2837 cases. *Cancer* 36: 560-569
- Gol Goldinger G, Aeberhard P (1980): Das Glucagonomsyndrom. *Helv Chir Acta* 47: 199-204
- Gos Goldstein DP, Kosasa TS, Skarim AT (1974): The clinical application of a specific radioimmunoassay for human chorionic gonadotropin in trophoblastic and nontrophoblastic tumors. *Surg Gynec Obstetrics* 138: 747-751
- Gor Gordon P, Becker LE, Levey GS, Roth J (1968): Efficacy of aminoglutethamide in the ectopic ACTH syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 28: 921-923
- Har Harrison's Principles of Internal Medicine. 10th Edition.
- Hei77/1 Heitz Ph (1977): Endokrines System des Magendarmtraktes und der Respirationsorgane. *Verh Dt Ges Pathol* 61: 24-54
- Hei77/2 Heitz PhU, Klöppel G, Häcki WH, Polak JM, Pearse AGE (1977): Nesidioblastoses: the pathologic basis of persistent hyperinsulinemic hypoglycemia in infants. *Diabetes* 26: 632-342
- Hol Holst JJ (1979): Possible entries to the diagnosis of a glucagon producing tumor. *Scand J Gastroent Suppl* 53: 53-56
- Hun Hung W, Blizzard RM, Migeon CJ, Camacho AM, Nyhan WL (1963): Precocious puberty in a boy with hepatoma and circulating gonadotropin. *J Pediatr* 63: 895-903
- Ing77/1 Ingemansson S, Holst J, Larsson L-I, Lunderquist A (1977): Lokalisation of glucagonomas by catheterization of the pancreatic veins and with glucagon assay. *Surg Gynecol Obstet* 145: 509-516

- Ing77/2 Ingemansson S, Larsson L-I, Lunderquist A, Stadil F (1977): Pancreatic vein catheterization with gastrin assay in normal patients and in patients with the Zollinger-Ellison syndrome. *Am J Surg* 134: 558-563
- Ing80 Ingemansson S, Köhl C, Larsson L-I, Lunderquist A, Lundquist I (1978): Lokalisation of insulinomas and islet cell hyperplasias by pancreatic vein catheterization and insulin assay. *Surg Gynecol Obstet* 146: 725-734
- Jen Jensen R, Gardner JD, Raufman J-P, Pandol SJ, Doppman JL u.a. (1983): Zollinger-Ellison syndrome: current concepts and management. *Ann Intern Med* 98: 59-75
- Kah77 Kahn CR, Rosen SW, Weintraub BD, Fajans SS, Gorden Ph (1977): Ectopic production of chorionic gonadotropin and its subunits by islet-cell tumors. *N Engl J Med* 297: 565-569
- Kah81 Kahn CR, Bhathena SJ, Recant L, Rivier J (1981): Use of somatostatin and somatostatin analogs in a patient in a glucagonoma. *J Clin Endocrinol Metabol* 53: 543-549
- Kan Kaneko H, Yanaihara N, Ito S, Kusumoto Y, Fujita T, u.a. (1979): Somatostatinoma of the duodenum. *Cancer* 44: 2273-79
- Kap72 Kaplan EL, Jaffe BM, Peskin GW (1972): A new provocative test for the diagnosis of the carcinoid syndrome. *Am J Surg* 123: 173-179
- Kap79 Kaplan EL, Rubenstein AH, Evans R, Lee CH, Klementsich P (1979): Calcium infusion: a new provocative test for insulinomas. *Ann Surg* 190: 501-507
- Kha Khandekar JD, Oyer D, Miller HJ, Vick NA (1979): Neurologic involvement in glucagonoma syndrome: response to combination chemotherapy with 5-fluorouracil and streptozotocin. *Cancer* 44: 2014-16
- Kin Kinkhabwala M, Balthazar EJ (1978): Carcinoid tumors of the alimentary tract: angiographic diagnosis of small intestinal and colonic lesions. *Gastrointest Radiol* 3: 57-61
- Kle Klempa I, Helmstädter V, Feurle G, Röttger P (1980): Endokrine Tumoren des gastro-entero-pankreatischen Systems. Multiple endokrine Adeome aus anderer Sicht. *Chirurg* 51: 321-329
- Klo79 Klöppel G, Seifert G, Heitz PhU (1979): Endokrine Pankreastumoren. Morphologie und Syndrome. *Dtsch Med Wschr* 104: 1571-77

- Kos Köster B, Bode U (1984): Die Rolle der Chemotherapie in der Behandlung maligner Lebertumoren des Kindesalters. *Klin Pädiat* 196: 253-258
- Kre79 Krejs GJ, Orci L, Conlon JM, Ravazzola M, Davis GL, Raskin Ph u.a. (1979): Somatostatinoma syndrome: biochemical, morphologic and clinical features. *N Engl J Med* 301: 285-292
- Lar76 Larsson L-I, Schwarz T, Lundqvist G, Chance RE, Sundler PhD u.a. (1976): Occurrence of human pancreatic polypeptide in pancreatic endocrine tumors: possible implication in the watery diarrhoea syndrome. *Am J Pathol* 85: 675-684
- Lar78 Larsson L-I, Holst JJ, Köhl C, Lundqvist G, Hirsch MA, Ingemansson S u.a. (1978): Pancreatic somatostatinoma: clinical features and physiological implications. *Lancet* I: 666-68
- Lar78 Larsson L-I (1978): Classification of pancreatic endocrine tumors. *Scand J Gastroent* 14, Suppl 53: 15-18
- Lar79 Larsson L-I (1979): Pathology of gastrointestinal endocrine tumors. *Scand J Gastroent* 14, Suppl 53: 1-8
- Lau Lauritsen K, Rune SJ, Bytzer P, Kelbaek H, Jensen KG, Rask-Madsen J (1985): Effect of omeprazole and cimetidine on duodenal ulcer. *N Engl J Med* 312: 958-961
- Lec Lechago J (1978): Endocrine cells of the gastrointestinal tract and their pathology. *Pathol Annu* 13 PT 2: 329-350
- Lip Lips CJM, van der Sluys Veer J, van der Donk JA, van Dam RH, Hacheng WHL (1978): Common precursor molecule as origin for the ectopic-hormon-producing-tumor syndrome. *Lancet* I: 16-18
- Lon Long RG, Bryant MG, Mitchell SJ, Adrian TE, Polak JM, Bloom SR (1981): Clinicopathological study of pancreatic and ganglioneuroblastoma tumours secreting vasoactive intestinal polypeptide (vipomas). *Br med J* 282: 1767-1771
- Lor Lorenzi M, Gerich JE, Karam JH, Forsham PH (1975): Failure of somatostatin to inhibit tolbutamide-induced insulin secretion in patients with insulinomas: a possible diagnostic tool. *J Clin Endocrinol Metab* 40: 1121-24
- Lun Lunderquist A, Eriksson M, Ingemansson S, Larsson L-I, Reichardt W (1978): Selective pancreatic vein catheterization for hormone assay in endocrine tumors of the pancreas. *Cardiovasc Radiol* 1: 117-124
- Mac Macdonald JS (1981): The endocrine pancreas. *Ann Rev Med* 32: 1001-35

- Mad Madsen B (1979): Angiographic localisation of beta cell tumours. Scand J Gastroent 14, Suppl 53: 101-109
- Mah Mahoru GH, Wogu GU, Siegel SE, Isaacs H (1983): Improved survival in infants and children with primary malignant liver tumors. Am J Surg 146: 236-240
- Man Mandelkow H, Goetz K, Kühnau J (1981): Der C-Peptid-Suppressions-test bei Normalen und Insulinomträgern: Versuch einer funktionsdiagnostischen Bewertung. Klin Wochenschr 59: 1209-15
- Mas Marks V, Samols E (1974): Insulinoma: natural history and diagnosis. Clin Gastroenterol 3: 559-573
- Mat Martin ED, Potet F (1974): Pathology of endocrine tumours of the GI tract. Clin Gastroenterol 3: 511-532
- May Marynick SP, Fagadau WR, Duncan LA (1980): Malignant glucagonoma syndrome: response to chemotherapy. Ann Intern Med 93: 453-54
- McG McGuigan JE (1974): Role of gastrin in hypersecretory disorders in man. Clin Gastroenterol 3: 233-249
- Met Metz SA in Rosen SW, Weintraub BD (1975): Ectopic hormones from tumors. Ann Int Med 83: 117-118
- Neu Neumayr A (1978): Neuere Erkenntnisse über hormonelle gastro-intestinale Erkrankungen. Wien Med Wochenschr 128: 279-284
- Nol Noltenius (1981): Systematik der Onkologie
- Nor Norberg KA, Emas S (1981): Primary tumors of the small intestine Am J Surg 142: 569-573
- Obe81/1 Öberg K, Grimelius L, Ljunqvist G, Lörelus L-E (1981): Update on pancreatic polypeptide as a specific marker for endocrine tumours of the pancreas and gut. Acta Med Scand 210: 145-152
- Obe81/2 Öberg K, Wide L, Boström H (1981): HCG-x and HCG-B subunits as tumor markers during therapy in a case with so-called "non-functioning" islet cell tumors. Acta Med Scand 210: 231-233
- Obe81/3 Öberg K, Wide L (1981): hCG and hCG subunits as tumor markers in patients with endocrine pancreatic tumors and carcinoids. Acta Endocrinologica 98: 256-260
- Obe85 Öberg K, Lindström H, Alm G, Lundqvist G (1985): Successful treatment of therapy-resistant pancreatic cholera with human leucocyte interferon. Lancet I: 725-727
- Ode78 Odell WD, Wolfson AR (1978): Humoral syndromes associated with cancer. Ann Rev Med 29: 379-406

- Ode79 Odell WD, Wolfsen AR, Bachelot I (1979): Ectopic production of lipotropin by cancer. *Am J Med* 66: 631-68
- Pea74 Pearse AGE, Polak JM, Heath CM (1974): Polypeptide hormone production by "carcinoid" apudomas and their relevant cytochemistry. *Virchows Arch B Cell Path* 16: 95-116
- Pea77 Pearse AGE (1977): Das diffuse endokrine (parakrine) System: Feyrter's Konzept und seine moderne Geschichte in: Dhom (ed): *Verh Dt Ges Path* 61: 2-6
- Pea78 Pearse AGE (1978): The endocrine cells of the GI tract: origins, morphology and functional relationships in health and disease. *Clinics Gastroenterol* 3: 491-509
- Pea80 Pearse AGE (1980): The APUD concept and hormone production. *Clin Endocrinol Metabol* 17: 211-222
- Pip Pipeleers D, Couturier E, Gepts W, Reynders J, Somers G (1983): Five cases of somatostatinoma: clinical heterogeneity and diagnostic usefulness of basal and tolbutamide-induced hypersomatostatinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 56: 1236-42
- Pol Polak JM, Adrian TE, Bryant MG, Bloom SR, Heitz Ph, Pearse AGE (1976): Pancreatic polypeptide in insulinomas, gastrinomas, vipomas, and glucagonomas. *Lancet* I: 328-330
- Pri81 Prinz RA, Dorsch TR, Lawrence AM (1981): Clinical aspects of glucagon-producing islet cell tumors. *Am J Gastroenterol* 76: 125-31
- Pri82 Prinz RA, Marangos PJ (1982): Serum neuron-specific enolase in non-functioning islet-cell carcinoma. *Lancet* 6: 340
- Rat Ratzenhofer M (1977): Über enterale Hyperplasien und Geschwülste der disseminierten endokrinen (parakrinen) Hellen Zellen Feyrter's unter Berücksichtigung amphikriner Zellwucherungen. *Verh Dt Ges Pathol* 61: 7-23
- Reh73 Rehfeld JF, Stadil F (1973): Gel filtration studies on immunreactive gastrin in serum from ZE-patients. *Gut* 14: 369-373
- Reh80 Rehfeld JF, Jensen SL (1980): The effect of gastrin and cholecystokinin on the endocrine pancreas. *Front Hormone Res* 7:107-18
- Rei78 Reichardt W (1978): Angiographischer Befund bei Carcinoid-Metastasen im Mesenterium. *Fortschr Röntgenstr* 129,2: 185-188
- Rei79/1 Reichardt W, Ericsson M, Holst J, Ingemansson S, Lunderquist A (1979): Glucagonproduzierende endokrine Pankreastumoren. Symptome, Diagnostik, Lokalisation, Therapie und Verlaufskontrolle. *Chirurg* 50: 754-758

- Rei79/2 Reichardt W, Ingemansson S, Lunderquist A, Nobin A (1979): Selective mesenteric phlebography in patients with carcinoid tumors. *Gastrointest Radiol* 4: 179-189
- Rig Riggs BL, Arnaud CD, Reynolds JC, Smith LH (1971): Immunologic differentiation of primary hyperparathyroidism from hyperparathyroidism due to nonparathyroid cancer. *J Clin Invest* 50: 2079-2083
- Rob Robins JM, Bookstein JJ, Oberman HA, Fajans SS (1973): Selective angiography in localizing islet-cell tumors of the pancreas. *Radiology* 106: 525-528
- Rom Romanus ME, Neal JA, Dilley WG, Leight GS, Linehan WM u.a. (1983) Comparison of four provocative tests for the diagnosis of gastrinoma. *Ann Surg* 197: 603-617
- Ros Rosen SW, Weintraub BD (1974): Ectopic production of the isolated alpha subunit of the glycoprotein hormones. *N Engl J Med* 290: 1441-47
- Rot Root AW, Bongiovanni AM, Eberlein WR (1968): A testicular-interstitial-cell-stimulating gonadotropin in a child with hepatoblastoma and sexual precocity. *J Clin Endocr Metab* 28: 1317-1322
- Roy Roy BK, Abuid A, Wendorf H (1979): Insulin release in response to calcium in the diagnosis of insulinoma. *Metabolism* 28: 246
- Rub Rubenstein AH, Kuzuya H, Horwitz DL (1977): Clinical significance of circulating C-peptide in diabetes mellitus and hypoglycemic disorders. *Ann Intern Med* 137: 625-632
- Rue Rueckert KF, Klotter HJ, Kümmerle F (1984): Intraoperative ultrasonic localization of endocrine tumors of the pancreas. *Surgery* 96: 1045-47
- Rya Ryan WG (1980): Miscellaneous endocrine syndromes: carcinoid syndromes. In: *Endocrine Disorders. A Pathophysiologic Approach* 2nd Edition pp:139-143
- Sam Samaan NA (1977): Hormone production in non-endocrine tumors. *Cancer J Clinicians* 27: 148-159
- Shm Schmechel D, Marangos PJ, Brightman M (1978): Neurone-specific enolase is a molecular marker for peripheral and central neuroendocrine cells. *Nature* 376: 834-836
- Sei75 Seif EF, Sadowsky P, Heni F, Fischer R, Bloom SR, Polak JM (1975): Das vasoaktive intestinale Polypeptid beim Verner-Morrison-Syndrom. *DMW* 100: 399-405

- Sei78 Seif FJ, Scherbaum W, Sadowski P, Heni F, Kruz-Isler G (1978): Ektopische Gonadotropinbildung in Apudomen. DMW 103: 253-254
- Sep Seppälä M, Wahlström T (1980): Identification of luteinizing hormone-releasing factor and alpha-subunit of glycoprotein hormones in human pancreatic islets. Life Sciences 27: 395-97
- Sey Seyer-Hansen K, Lundbaek K (1979): The clinical diagnosis of insulinomas. Scand J Gastroent 14, Suppl 53: 39-42
- Sie Siegenthaler, Hegglin: Differentialdiagnose Innerer Krankheiten 14. Auflage
- Sim Simon Claus: Klinische Pädiatrie, 4. Auflage
- Skr Skrabanek P (1980): "Ectopic" hormones in cancer: a reappraisal. Ir J Med Scien 1980: 181-190
- Soh Sohier J, Jeanmougin M, Lombrail P, Passa Ph (1980): Rapid improvement of skin lesions in glucagonomas with intravenous somatostatin infusion. Lancet I: 40
- Sol Solcia E, Polak JM, Larsson L-I, Bucham AMJ, Capella C (1981): Update on Lausanne classification of endocrine cells. In: Bloom SR (ed): Gut Hormones 2nd Edition, pp 96-100
- Stb80 Stabile BE, Braunstein GD, KPassaro E (1980): Serum gastrin and human chorionic gonadotropin in the Zollinger-Ellison syndrome. Arch Surg 115: 1090-1095
- Stb85 Stabile BE, Passaro E (1985): Benign and malignant gastrinoma. Am J Surg 149: 144-150
- Std Stadil F, Stage JG (1979): The Zollinger-Ellison syndrome. Clin Endocrinol Metabol 8: 433-46
- Stg Stage JG, Stadil F (1979): The clinical diagnosis of the Zollinger-Ellison syndrome. Scand J Gastroent 14, Suppl 53: 79-91
- Sti Stefanini P, Carboni M, Patrassi N, Basoli A (1974): Beta-islet cell tumors of the pancreas: results of a study on 1067 cases. Surgery 75: 597-609
- Sun Sundler F, Alumets J, Hakanson R (1979): Majority and minority cell population in GEP and bronchial endocrine tumors. Scand J Gastroent 14 Suppl 53: 9-13
- Tap Tapia EF, Polak JM, Barbosa AJ, Bloom SR, Marangos PJ, Dermody C (1981): Neurone-specific enolase is produced by neuroendocrine tumors. Lancet I: 808-811
- Til Tilson MD (1974): Carcinoid syndrome. Surg Clin N Am 54: 409-423

- Tur77 Turner RC, Heding LG (1977): Plasma proinsulin, C-peptide and insulin in diagnostic suppression tests for insulinomas. *Diabetologia* 13: 571-577
- Tur78 Turner RC, Lee ECG, Morris PJ, Harris EA, Dick R (1978): Lokalisation of insulinomas. *Lancet* I: 515-518
- Vai72 Vaitukaitis JL, Braunstein GD, Ross GT (1972): Radioimmunoassay wich specifically measures human chorionic gonadotropin in the presence of human luteinizing hormone. *Am J Obstet Gynec* 113:731
- Vai76 Vaitukaitis JL (1976): Peptide hormones as tumor markers. *Cancer* 37 (Suppl): 567-572
- Wh1 Wahllander B (1985): Zollinger-Ellison Syndrom. Nicht publiziert
- Wal74 Walsh JH (1974): Use of radioimmunoassay in endocrine GI tumors. *Clin Gastroenterol* 3: 643-655
- Wal79 Walsh JH, Tompkins RK, Taylor IL, Lechago J, Hansky J (1979): Gastrointestinal hormones in clinical disease: recent developments. *Ann Intern Med* 90: 817-828
- Wei Weil C (1985): Gastroenteropancreatic endocrine tumors. *Kliwa* 63: 433-459
- Wen Weinblatt ME, Siegel SE, Stanley Ph, Weitzmann JJ (1982): Pre-operative chemotherapy for unresectable primary hepatic malignancies in children. *Cancer* 50: 1061-64
- Web Welbourn RB, Wood SM, Polak JM, Bloom (1981): Pancreatic endocrine tumours. In: Bloom SR, Polak JM (Eds): *Gut Hormones*, 2nd Edition, pp 547-554
- Wel Welch JP, Matt RA (1977): Management of carcinoid tumors of the gastrointestinal tract. *Sufg Gynecol Obstet* 145: 223-227
- Whi Whitwam JG (1977): APUD cells and the apudomas. A concept relevant to anaesthesia and endocrinology. *Anaesthesia* 32: 879-888
- Wil Wilander E, Grimelius L, Lundqvist G, Skoog V (1979): Polypeptide hormones in argentaffin and argyrophil gastroduodenal endocrine tumors. *Am J Pathol* 96: 519-30
- Wis Williams (1981): *Textbook of Endocrinolgy*, 6th Edition
- Wod Wood SM, Pollak JM, Bloom SR (1983): Gut hormone secreting tumors. *Scand J Gastroenterol* 82 (Suppl): 165-179
- Yam Yamada R, Sato M, Kawabata M, Nakatsuka H, Nakamura K, Takashima S (1983): Hepatic artery embolization in 120 patints with unresectable hepatoma. *Radiology* 148: 397-401



## Lebenslauf

---

Ich wurde am 18. September 1958 als erstes Kind meiner Eltern Dr. Richard Grill und Johanna Grill in München geboren. 1965 - 1969 besuchte ich die Farinelli- und später die Samberger-Volksschule in München. 1969 trat ich ins Staatliche Gymnasium Pullach ein, 1973 wechselte ich ins Staatliche Theresiengymnasium über und absolvierte 1978 das Abitur. 1979 nahm ich das Studium für Human-Medizin an der Ludwig-Maximilian-Universität München auf. Das Physikum legte ich 1981 ab, 1. Staatsexamen 1982, 2. Staatsexamen 1984. Im April 1985 beendete ich meine medizinische Ausbildung mit dem 3. Staatsexamen. Im November 1985 verehelichte ich mich mit dem Mathematiker Dr. Norbert Miehle und stellte im Dezember 1985 die Dissertation fertig.





